LITERATURSTUDIE ÜBER HISTOLOGISCHE BEFUNDE MALIGNER ADENOHYPOPHYSENTUMOREN

Dimitrios TSANTILAS

Diss. München
1983

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774

Aus dem Institut für Neuropathologie der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. O. Stochdorph

Literaturstudie über histologische Befunde maligner Adenohypophysentumoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dimitrios Tsantilas

aus

Thessaloniki- Griechenland

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Stochdorph

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20 Oktober 1983

Meiner lieben Ruth

I N H A L T V E R Z E I C H N I S

A: TUMORPATHOLOGIE 7

1. Eintelung der Hypophysenadenome nach

1.1. zytologischen Kriterien 7

1.2. histologischen Kriterien 10

B. PROLIFERATIONSVERHALTEN 14

1. Intraselläre Proliferation 14

2. Intraselläre uns supraselläre Proliferation 15

3. Extraselläre Proliferation 15

4. Metastasierung 18

C. MALIGNITÄTSKRITERIEN 20

1. Begriffe der Tumorpathologie 20

2. Literaturauswertung 21

D. ZUSAMMENFASSUNG 24

E. FALLDARSTELLUNGEN 26

F. ZUSAMMENFASSUNG: OBERBLICK DER FÄLLE 122

1. Geschlechtsverteilung 124

2. Altersverteilung 124

3. Geschlechtsverteilung nach endokrinen Syndromen 124

4. Versuch einer zytologischen Gliederung der Befunde 124

5. Histologische Typen 126

6. Gewebsbild der Metastasen 126

7. Metastasenausbreitung über den Lymphweg 127
8. Metastasenausbreitung über den Liquorweg 127
9. Hämatogene Metastasenausbreitung.....128
10. Metastasenmodus bei Tumoren mit endokrinem Syndrom.....128
11. Korrelation zwischen invasivem Wachstum, Hirnnervenbefall und Chiasma-Syndrom.....129

G. LITERATURVERZEICHNIS

Erst in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts begann die klinische Medizin, sich mit den Tumoren der Adenohypophyse zu befassen. 1886 konnte Pierre Marie das Syndrom der Akromegalie abgrenzen und die Beziehung zu einem Tumor der Adenohypophyse setzen.
Auch ohne vollständige Kenntnis der endokrinen Zusammenhänge ist es möglich, Syndrome mit partieller Überfunktion und allgemeiner Hypophysenvorderlappeninsuffizienz als klinische Tumorzeichen (z.B. in Zusammenhang mit der Akromegalie oder dem Cushing-Syndrom) festzustellen.
Wenn man bedenkt, daß zusätzlich auch durch die Nachbarschaftsbeziehung der Adenome der Hypophyse neurologische Syndrome auftreten können, wird verständlich, daß der Neurochirurg ein breites Feld zur operativen Versorgung der Hypophysenadenome hat. Es ergibt sich dadurch die interessante Konstellation, daß durch die Neurochirurgie auf Grund der Syndromkonstellation eine Vielzahl von Hypophysenadenomen gewonnen werden können. Diese sind in der historischen Entwicklung bezüglich ihrer Klassifikation dem aktuellen Wissen über den zytologischen und den histologischen Bau der Adenohypophyse unterworfen, so daß in der Tumorklassifikation jeweils der Wissensstand der Anatomie und pathologischen Anatomie der Hypophyse reflektiert wird.

Prognostische Kriterien sind nach zytologischen und histologischen Analysen der Hypophysenadenome nicht sicher zu erstellen. Vielmehr ist klinischer Verlauf und Operationsbefund geeignet, den Verlauf abzuschätzen.
Nach dem aktuellen Wissensstand geht in die Beurteilung der Hypophysenadenome die Konstellation des klinischen Syndroms mit dem Operationsbefund und den Verlaufskriterien ein.
Dem Material des Operationsguts stehen ohne nähere Verbindung die Befunde bei Sektionen gegenüber, wobei mit zunehmendem Lebensalter (z.B. über dem 60. Lebensjahr) in annähernt 2/3 aller Fälle Mikroadenome oder adenomatöse

Hyperplasien ohne klinische Erscheinungen gefunden werden. Brauchli (1925) führt sie mit der Häufigkeit von 13,5% an, Erdheim (1926) beobachtete sie mit der Häufigkeit von 10%, Kraus (1926) stellte sie 25 mal unter 300 Fällen fest (=8,3%). Bei Susman (1935) enthalten 8% der Hypophysen symptomlose Adenome und Costello (1936) stellte sogar 22,5% von 1000 unausgewählten Hypophysen fest.

Die Beurteilung der Literatur, die ja über mehrere Jahrzehnte bis zur Jahrhundertwende reicht, ergibtm daß die Befunde zu übersetzen sind auf die Begriffe, die während der Abfassung der Befunde aktuell waren. Zum einen Teil resultiert die Verwirrung über die zytologisch gewonnenen Einteilungen von Hypophysenzellen daraus, daß der Begriff der chromophilen und chromophoben Zellen genauso einem Wandel unterworfen war. Dieser Begriffswandel aber fällt bei gleichbleibender Bezeichnung nur einem kritischen Untersucher auf (Siebenmann 1971). Flesch (1884) und Dostojewsky (1886) unterschieden erstmals chromophobe und chromophile Zellem im Bereich des Hypophysenvorderlappens. Fränkel, Stadelmann und Benda beobachteten 1900 eine Hyperplasie von chromophilen Zellen bei akromegalen Patienten, die sie auf eine Hypophysenüberfunktion zurückführten. "Mit den umfassenden Forschungen Erdheims, Bendas, Kraus und Berblingers und von Klinikern wie Babinski, Marie, Falta, Simmonds und Fröhlich im Beginn des 20. Jahrhunderts beginnt die Zeit der entscheidenden Fortschritte. Nachdem auch die Neurochirurgie in dieser Region einzugreifen gelernt hatte (Hirsch, Schloffer, F. Krause), konnte Cushing bereits 1912 eine umfassende Monographie über Hypophysenerkrankungen vorstellen." (Zitiert nach Zülch 1951, S. 132).
Dott und Bailey (1925), Bailey und Cushing (1928) erforschten die Adenome hinsichtlich ihrer endokrinen Funktion und setzten sie in Relation zu ihrem Färbeverhalten.
1932 erkannte Cushing als erster den Zusammenhang zwischen dem basophilen Adenom und des seitdem nach ihm benannten Syndroms.

Adenome werden mit einer Häufigkeit von 7-17,8 % unter den intrakraniellen Tumoren in der Literatur angegeben. Ungewöhnlich hohe Zahlen bietet Cushing (1932), der als Hypophysenspezialist seiner Zeit großen Zustrom von Patienten mit Hypophysenadenomen bekommen hat. Über die Hypophysenadenome kamen Autoren im einzelnen zu folgenden Häufigkeitsquoten:
Younghusband et al. (1952) 8,2 %, Knoll (1952) 8,2%, Grant (1939) 7%, Tönnis et al. (1953) 6,2%.

Im folgenden werden die in der Literatur aufgeführten als maligne Hypophysenadenome klassifizierten Fälle daraufhin untersucht, ob sich aus der Einzellfalldarstellung Gesichtspunkte zur Tumorpathologie oder Malignitätskriterien ableiten lassen. Eine Monographie über maligne Hypophasenadenome konnte in der Literaturstudie nicht gefunden werden. Unter großen Hypophysenserien wurden nur Unikate gefunden, Henderson (1939) sah in der Cushingserie 11 von 338 Fällen (=3,3%) als maligne Adenokarzinome an. Wise et al. (1955) fand unter 172 Fällen von primären Hypophysentumoren in einer 38-jährigen Periode vier Adenokarzinome. Newton et al. (1962) beobachteten in einer 9-jährigen Periode vier Hypophysenkarzinome unter 93 Patienten mit Hypophysenadenomen. Martins et al. (1965) beschrieben fünf invasive Adenome der Hypophyse unter 53 Tumoren, die in einer 11-jährigen Periode diagnostiziert wurden.
Den ersten Fall mit Auftreten von Metastasen beschrieb 1904 Cagnetto, indem der ihn als "adenomatöse Struma der Hypophysis mit vorgerückter krebsartiger Entartung" benannte (siehe Fall 1, Diskussion).
Der erste als sicher zu betrachtende Fall eines Hypophysenkarzinoms mit Fernmetastasen und Cushing-Syndrom wurde 1936 von Cohen und Dible beschrieben (siehe Fall 9).

Die 45 in der Literatur beschriebenen Fälle maligner Hypophysentumoren unterscheiden sich hinsichtlich der morphologischen Begriffe und der klinischen Zuordnung erheblich. Um die einzelne Fälle untereinander vergleichen zu können, ist es notwendig, sowohl die Tumorpathologie der Hypophysenadenome wie auch die Beurteilungen der Malignität darzustellen.
Im folgenden soll untersucht werden, ob die Auswertung der in der Literatur dargestellten Fälle - über Unikate hinaus - Aussagen über Malignitätskriterien zulassen.

A. TUMORPATHOLOGIE

1 Einteilung der Hypophysenadenome:

1.1 Nach zytologischen Kriterien

Ein Hauptkriterium zur Einteilung der Hypophysenadenome besteht darin, nach dominierenden Zelltypen zu klassifizieren. Damit ergibt sich eine Analogie zu den bekannten Zelltypen der Adenohypophyse. Es ist dabei sehr schwierig, zu einer allgemeinverbindlichen Klassifikation zu kommen.

Die Zellen des Hypophysenvorderlappens haben die Fähigkeit, mit sehr vielen Färbungen und histochemischen Reaktionen zu reagieren, wobei sich fast immer Zellen mit kräftiger Reaktion gegenüber Zellen mit geringer bzw. fehlender Reaktion abheben. Dieser Sachverhalt verführt dazu, die so gewonnene Ergebnisse zu einer zytologischen Untergliederung der Adenohypophyse heranzuziehen.
An einer kritischen übersichtlichen Darstellung geht Siebenmann (1971) auf das Problem der zytologischen Untergliederung ein und stellt eine Synopse der Ergebnisse der HE-Färbung, der Kresazan-Färbung von Romeis und der PAS-Orange-G-Reaktion von Pearse auf:

Tabelle 1. *Nomenklatur nach* ROMEIS *im Vergleich mit der Nomenklatur nach* PEARSE

ROMEIS	chromophob		basophil		cosinophil acidophil	
	Stamm-zellen	γ-Zellen (entgranulierte Chromophile)	β-Zellen	δ-Zellen	α-Zelle	ε-Zelle
PEARSE	chromophob		mucoide Zellen		orange G-positiv	
			normal voll spärlich granuliert vacuolär Crooke-Zellen	Hypertr. Amphophile		

Tabelle entnommen aus Siebenmann,1971, S. 258).

Bei dieser Tabelle wurden die neueren Interpretationen und Typisierungen von Adams und Swettenham (1958), Ezrin und Murray (1963), Herlant (1956), Russfield (1955), Halmi (1950), Pearse und v. Norden (1963) usw. nicht berücksichtigt. Histochemische Methoden und herkömmliche Färbetechniken geben differenzierte und variable Ergebnisse, die sich nicht sicher auf die eingeführten Zelltypen beziehen lassen.
Auch eine Einbeziehung der elektronenmikroskopisch gewonnenen Bilder bringt keine eindeutige Klärung der zytologischen Differenzierung des Hypophysenvorderlappens. Die ultrastrukturell gefundenen Granula lassen sich in gespeicherte Hormone übersetzen, so daß auch die Zuordnung einzelner Zellen zur Hormonproduktion möglich ist. Die zytologische Untergliederung der Zellen, die nicht durch die Hormonspeicherung zu charakterisieren sind, bleibt weiter problematisch.
Nachdem immunhistochemisch der Nachweis von gespeicherten Hormonen möglich ist, wird das färberische Verhalten mit dem Nachweis von Hormonen in Verbindung gebracht und dadurch eine Erweiterung der Tumorklassifikation versucht:

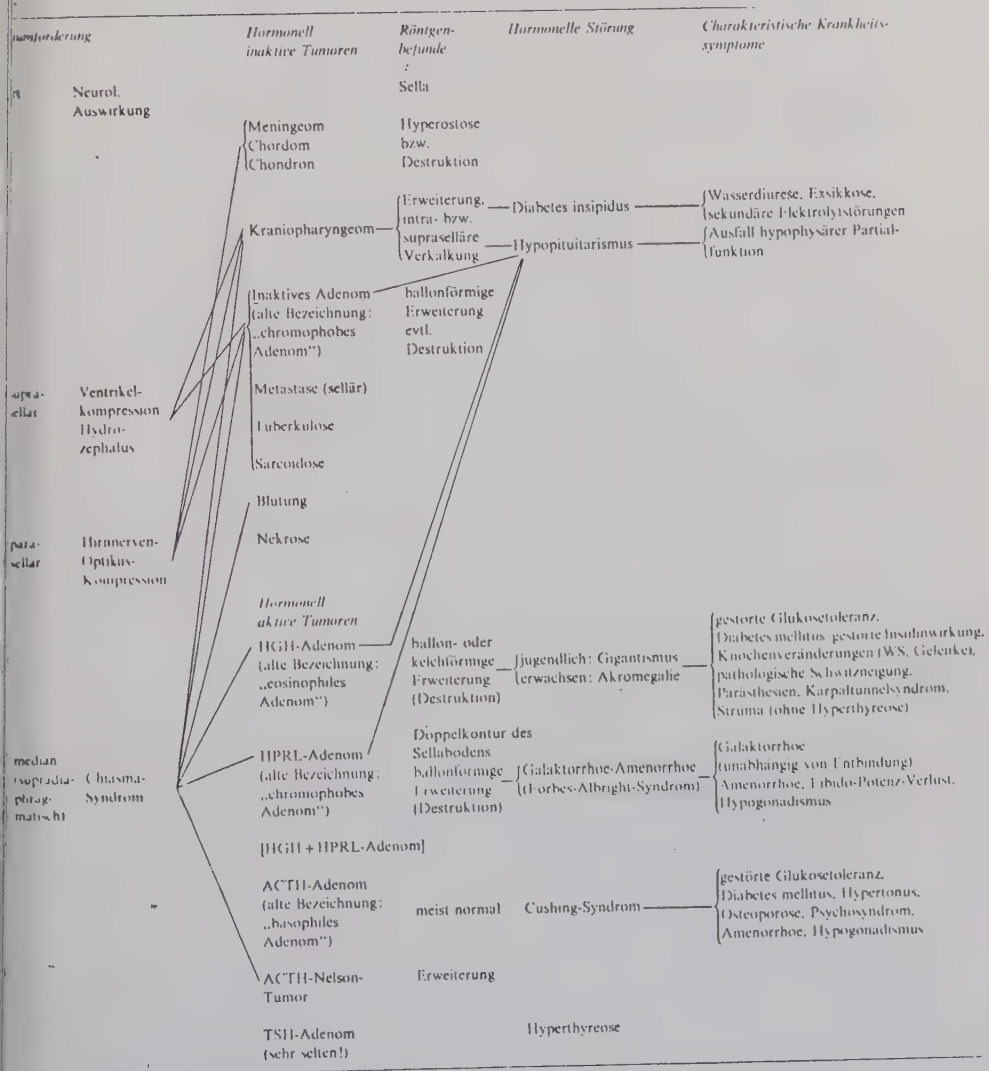
Tabelle 8. Einteilung der Hypophysenadenome nach dem färberischen Verhalten der Granula

Hauptformen	Unterformen	Synonyma	Charakteristika (lichtmikroskopisch)
chromophile Adenome (1, 2)			mindestens 10% deutlich granulierte Tumorzellen
	azidophile Adenome (2, 5, 6, 7, 9)	eosinophile Adenome (1, 2, 3, 6-9) oxyphile Adenome (2) fuchsinophile Adenome (2)	Eosin-positive und Orange G-positive Granula
	mukoidzellige Adenome (8, 10)	z.T. basophile Adenome (1-3, 4, 6-9) zyanophile Adenome (2)	PAS-positive Granula
chromophobe Adenome (1-10)			keine wesentliche Granulierung oder weniger als 10% granulierte Tumorzellen
	Onkozytäre Adenome (10)		wolkige eosinophile Zytoplasmazeichnung, große kubische Zellen

Literatur zu Tabelle 8: (1) KRAUS 1914, 1926. (2) DOTT und BAILEY 1925. (3) ERDHEIM 1926. (4) ROUSSY und OBERLING 1933. (5) COSTERO 1948. (6) KERNOHAN und SAYRE 1956. (7) ZÜLCH 1956. (8) SIEBENMANN et al. 1971. (9) CROMPTON 1973. (10) SAEGER 1977b.

Tabelle entnommen aus Saeger 1980, S.90

Auch diese Zuordnung führt zu Schwierigkeiten, da färberisches Verhalten und immunhistochemischer Befund im Ergebnis nicht durchweg identisch sind, sondern zwar häufig positive Beziehungen, aber auch Varianten auftreten.



LANDAU (1978)

1.2 Einteilung der Hypophysenadenome nach histologischen Kriterien

Die WHO-Einteilung in

1. Azidophile Adenome
2. Mukoidzellige Adenome
3. Chromophobe Adenome
4. Onkozytäre Adenome beinhaltet eine nach den von der HE-Färbung entlehnten zytologischen Gesichtspunkten orientierte Klassifikation. Eine wesentlich differenziertere Beurteilung ist von Zülch (1956) erstellt worden:

Eosinophile Tumoren	Chromophobe Tumoren	Basophile Tumoren
Lockere Zellnester, Gruppen oder Trauben zwischen den nicht so zahlreich vorkommenden Gefäßen	Balken-oder strangförmige Anordnung der Zellen entlang der reichlich vorkommenden Kapillaren	Meist nur stecknadelkopfgroß. Kein besonderes architektonisches Bild. (Scharf abgegrenzt, nicht abgekapselt)

Diese Einteilung erscheint als zutreffend für Tumore, die fast durchweg nur eine Zelldifferenzierung aufweisen. Es wird aber ausgeführt, daß die Klassifikation nur nach dem vorherrschenden Zellbild vorgenommen wird und daß in einem relativ dazu geringeren Anteil durchaus auch andere Zellformen im Tumor auftreten können, z.B. in einem azidophilen Hypophysenadenom in größerer Zahl chromophobe Zellen. Diesen Zellformen wird in der Beurteilung bei nicht eindeutiger Zelldifferenzierung mit dem Begriff des gemischtzelligen

Adenoms Rechnung getragen.
Zusätzlich ist eine große Anzahl der Hypophysenadenome nicht sicher zu differenzieren, weil sowohl die Gewebsdifferenzierung durch regressive Veränderungen hochgradig beeinträchtigt ist als auch die Zellen selbst im schlechten Erhaltungszustand anderen Zellformen nicht zuzuordnen sind.
Als weitere Ergänzung zu den Gewebsbildern sind die Befunde von Kraus (1926) anzuführen. Er beschreibt Hyperplasien und Adenome mit Zellsträngen und einer Gefäßbeziehung mit einer anscheinend papillären Architektur.
Als Unterform beschreibt der "fötale Zellen" in Zellnestern. "Fötale Zellen" sind Zellen mit hochprismatischen, schlanken Zellfortsätzen, radiär zugeordnet an Kapillaren, mit kleinen chromatindichten Kernen. Aufgereiht an Kapillaren vermitteln sie das Bild einer papillären Architektur.
Kernohan und Sayre (1956) unterscheiden diffuse, sinusoidale und papilläre Typen, je nach Anordnung der Gefäße und der Menge und Struktur des eingelagerten Bindegewebes.
Saeger (1980) versuchte, zytologisch den Einzeldaten Rechnung zu tragen und sie in ein Gesamtkonzept der Tumorpathologie einzufügen:

Tabelle 9. Einteilung der Hypophysenadenome nach dem zellulären Differenzierungsgrad[a]

Hauptformen	Unterformen	Synonyma	Charakteristika
hochdifferenzierte Adenome			gleichartige histochemische und immunhistologische Reaktionen wie normale Vorderlappenzellen, ähnliche Ultrastruktur
	STH-Zelladenome (9, 10, 15, 16)	somatotrope Adenome (11, 13)	wie STH-Zellen
	Prolaktin-Zelladenome (9, 10, 13, 15, 16)	z.T. Schwangerschaftszelladenome (5), Laktotrope Adenome (11)	wie (überwiegend) aktive Prolaktin-Zellen
	ACTH-Zelladenome (9, 10, 15, 16)	β_1-Adenome (8), kortikotrope Adenome (11)	wie ACTH-Zellen
	TSH-Zelladenome (10, 15, 16)	β_2-Adenome (8)	wie TSH-Zellen
	Hauptzelladenome (1, 3, 4, 16)	kleinzellige chromophobe Adenome (4), inaktive chromophobe Adenome (13)	wie chromophobe Stammzellen
niedrig differenzierte Adenome		undifferenzierte Adenome (15, 16)	keine ausdifferenzierten Zytostrukturen
	niedrig differenzierte azidophile Adenome	z.T. Mischtypadenome (2, 4, 5, 7, 8), z.T. amphophile Adenome (6), z.T. Übergangszelladenome (1, 5)	Azidophilie der Granula
	niedrig differenzierte mukoidzellige Adenome		PAS-Positivität der Granula
Sonderformen	großzellige chromophobe Adenome (4, 16)	aktive chromophobe Adenome (13), z.T. Schwangerschaftszelladenome (5), megalozytäre Adenome (5), z.T. Adenoepitheliome (5)	große granulafreie bzw. sehr granulaarme Tumorzellen
	onkozytäre Adenome (12, 13, 14, 15, 16)	z.T. chromophobe Adenome (13), z.T. Adenoepitheliome (5), z.T. fetale Adenome (1)	mitochondrienreiche große kubische Tumorzellen mit wolkiger eosinophiler Zytoplasmazeichnung

[a] Methodische Voraussetzung: spezielle Histochemie (vgl. Tab. 4, S. 44), Immunhistologie und/oder Elektronenmikroskopie

Literatur zu Tabelle 9: (1) KRAUS 1914. (2) DOTT und BAILEY 1925. (3) ERDHEIM 1926. (4) ROUSSY und OBERLING 1933. (5) COSTERO 1948. (6) RUSSFELD et al. 1956. (7) MÜLLER 1969. (8) MACCORMICK und HALMI 1971. (9) PELLETIER 1971. (10) DICKMANN et al. 1973. (11) HACHMEISTER 1973. (12) KOVACS und HORVATH 1973. (13) TROUILLAS et al. 1974. (14) LANDOLT 1975. (15) SIREK et al. 1976. (16) SAEGER 1977b.

Tabelle entnommen aus Saeger 1980, S. 91.

Eine Erweiterung der bekannten Untergliederung ist die Darstellung des alveolären Bautyps, gekennzeichnet durch unregelmässige große Tumorzellnestern in weiten Kapillarmaschen, und des medullären Typs, eines zelldichten Tumors ohne wesentliche Gewebsdifferenzierung. Vereinzelt werden seltene Tumorformen beschrieben, wie z.B. eine psammöse Form eines Hypophysenadenoms vom Kraus (1914). Die Sonderformen sind Raritäten, die neben den gängigen Tumorklassifikationen geführt werden.

Ein Gesichtspunkt der Tumorpathologie ist nicht genügend berücksichtigt, nämlich der Umbau von Adenomen infolge regressiver Veränderungen. Dabei treten Nekrosen auf. Aus einem ursprünglich alveolären Gewebsbild entsteht eine trabekuläre Gewebsordnung. Durch den Fortfall von Tumorzellen ergibt sich durch das Stehenbleiben der Gefäßversorgung ein pseudoangiomartiges Bild.

Ein Hauptanliegen der Tumorpathologie der Adenome der Adenohypophyse besteht darin, Korrelationen zwischen endokriner Aktivität und zytologischen Tumorkriterien darzustellen, ein Bemühen, das besonders auch Cushing in seinen Serien von Hypophysenadenomen gepflegt hat. Die momentane Handhabung besteht darin, immunhistochemisch Hormone, Vorstufen und Abbaustufen zu markieren und diese Ergebnisse zur Tumorklassifikation zu verwenden.

Landolts Beziehungsversuch besteht auch darin, Begriffe einzuführen wie " das Prolaktinom ", also eine Klassifikation, die primär nach dem produzierten und gespeicherten Hormon und sekundär nach den anderen zytologischen und histologischen Kriterien orientiert ist.

B .PROLIFERATIONSVERHALTEN

Bisher ist ungeklärt, welche Faktoren als auslösendes Moment für ein Wachstum von Adenomen der Hypophyse verantwortlich sind.
Den unterschiedlichen Adenomtypen (basophiles, eosinophiles, chromophobes Hypophysenadenom) wird als Gruppenmerkmal auch ein weitgehend einheitliches Wachstumsverhalten in Bezug auf ihre Umgebung zugeschrieben.
Das ist sicher nur mit Einschränkungen richtig, denn gerade die sehr großen Hypophysenadenome im Sektionsgut weisen in ihrem Aufbau sehr unterschiedliche zytologische Differenzierungen auf. Daraus ergibt sich, daß eine Zuordnung der Gewebsstruktur und der zytologischen Differenzierung dieser Tumoren zu den kleinen Präparaten der neurochirurgischen Operation nur unter Vorbehalt möglich ist.
Die histologisch-zytologische Klassifikation der Adenome steht hinter der Bewertung des endokrinen Syndroms und dem Befund des Neurochirurgen über die Ausdehnung des Adenoms in der Beurteilung der weiteren Prognose zurück. Ein Grading der Hypophysenadenome, wie es bei anderen Tumoren möglich ist, existiert nicht.

1. Intraselläre Proliferation:

Das Wachstum einer sehr großen Anzahl von Adenomen geht über die Manifestation eines Mikroadenoms hinaus und besteht darin, daß die Sella sich vergrößert, die Knochenstrukturen der Sella verdünnt und ausgebuchtet werden und sich die Adenome gegen den Sinus cavernosus nach lateral ausdehnen und dort angrenzen (Zülch 1956, Saeger 1977b).
Dieses Wachstumsverhalten wird insbesondere den typischen eosinophilen und chromophoben Adenomen zugeschrieben (Zülch 1956).

2. Intraselläre und suprasellläre Proliferation:

Proliferation nach suprasellär von primär intrasellären Tumoren ist häufig und wird nicht eigens gewertet. Dazu sind in größerer Zahl primär supraselläre Adenome mit Ausgang vom Trichterlappen beobachtet worden, die ihrerseits wiederum sekundär sich intrasellär ausdehnen.

3. Extraselläre Proliferation:

Die eosinophilen Adenome scheinen zunächst das Wachstum zur Keilbeinhöhle hin zu bevorzugen. Später erst werden die processus clinoidei posteriores angehoben und das Diaphragma nach oben ausgeweitet. Die schneller wachsenden chromophoben Adenome wölben binnen kurzer Zeit das Diaphragma nach oben vor und durchbrechen es dabei oft. Die Geschwulst kann weiter durch den Hypophysenstiel in die Cisterna chiasmatis wachsen und damit die klinisch typischen Augenbefunde, meist bitemporale Hemianopsie hervorrufen (Zülch 1956).
Als Kriterium zur Beurteilung der Wachstumsprogredienz kann herangezogen werden, in welcher Zeit sich ein neurologisches Syndrom durch die Raumforderung eines Hypophysenadenoms gegenüber den Nachbarschaftsstrukturen des Zentralnervensystems eingestellt hat.
Nach dem Durchbruch des Diaphragma kann der Tumor unter Anhebung des Chiasma opticum und der darüberliegenden Arteriae cerebri anteriores nach oben gegen den dritten Ventrikel wachsen und ihn in seinen vorderen Abschnitt eindellen. Hält das Wachstum an, so kann der Boden des dritten Ventrikels durchbrochen und Fornix und Balken angehoben werden. Werden dabei die Foramina Monroi verlegt, so entsteht ein Hydrocephalus internus occlusus.

Der extraselläre Anteil erreicht oft größere Ausmaße als der intraselläre, und man kann in Höhe des Diaphragma eine typische taillenförmige Einschnürung finden, die den intrasellären vom extrasellären Tumoranteil abgrenzt (Kraus 1926).
Bestimmend für die Ausbreitung eines Hypophysenadenoms sei die Proliferationstendenz, dazu aber auch die Fixierungsart des Chiasma, d.h. die Beziehung vom Infundibulum zum Chiasma, die wechselnd sein kann, die Form der Sella und die Beschaffenheit des Diaphragmas (Jefferson 1940).

White und Warren (1945) stellten die von Jefferson (1049) ausgearbeiteten Hauptausbreitungsrichtungen mit folgenden Möglichkeiten dar:

1. Pharyngeale Ausdehnung:
   Der Tumor durchbricht den Sellaboden und wächst in die Keilbeinhöhle und/oder in den Keilbeinkörper. Er bleibt meistens klinisch stumm, es sei denn, er bricht in den Nasopharynx ein. Letzteres tritt selten auf und wurde bei Kraus (1926), Bailey und Cutler (1940), Budde (1921) und Fahr (1918) beschrieben.
2. Ausdehnung in den Hypothalamus:
   Diese Ausdehnung wurde oben beschrieben (Zülch 1956).
3. Temporale Ausdehnung:
   Lateral gerichtetes Ausweichen des Tumors zwischen Chiasma und Sinus cavernosus führt unter Kompression des Traltus opticus und des Temporallappens zum Einwachsen in die mittlere Schädelgrube (Cushing 1932, Henderson 1939, Jefferson 1940).
   Augenmuskelstörungen können durch Umwachsen des Nervus abducens, seltener des Nervus trochlearis entstehen.
   Der Nervus trigeminus kann ebenso befallenwerden, indem der Tumor in das Cavum Meckeli wächst.

4. Invasion in den Sinus cavernosus:
Im allgemeinen habe diese Tumoren ihre Kapsel und die mediale Wand des Sinus cavernosus durchbrochen. Die Carotis interna kann vom Tumor ummauert werden (Vosskühler 1940, Dott und Bailey 1925, Weinberger, Adler und Grant 1940, Henderson 1939, Jefferson 1940). Wächst der Tumor invasiv, so können Tumorzellen in den Sinus cavernosus oder in das abführende Venensystem gelangen und dadurch hämatogene Metastasen setzen (Vasiliu 1929, Dott et al. 1925, Gilmour 1932, Cohen und Dible 1936, Mc Lean 1936, Henderson 1939, Köhlmeier 1944, Kraus 1945, Forbes 1947, Feiring et al. 1953, Sheldon et al. 1954, Moberg 1959, Salassa et al. 1959, Graf et al. 1962, Geroulanos 1969 und Queiroz et al 1975).

5. Retroselläre Ausdehnung:
Wächst die Geschwulst nach hinten, so wird das Dorsum sellae und der Clivus zerstört und die Tumormassen können sich an der Basis entlang bis zur Brücke vorschieben. Weinberger et al. (1940). White und Warren (1945) geben Beispiele für ein kaudales Wachstum in die hintere Schädelgrube, unter das Tentorium und den Kleinhirnbrückenwinkel.

6. Frontale Ausdehnung:
Die Hauptmasse schiebt sich vor und unter dem Chiasma hindurch, wächst in die vordere Schädelgrube, kann die Frontallappen komprimieren, ebenso den Nervus olphaktorius und das Corpus callosum. Bei asymmetrischem Wachstum kann sich die Tumormasse in einen Lappen eingraben (Müller 1934, Jefferson 1940, White und Warren 1945, Feiring et al. 1946).
Daneben gibt es noch Ausbreitungswege von Tumoren, die als Raritäten zu betrachten sind. Kraus (1926) und Roth (1920) beschrieben ein Einwachsen des Tumors in die Orbita.

Zülch (1956(beschrieb ein chromophobes Adenom mit Ausbreitung in die ganze Diploe der Schädelbasis. Eine Ausdehnung bis in die Fissura sylvii beobachtete Henderson (1939). Diese Ausbreitungsarten können am Ende einer Proliferationsperiode angetroffen werden und deswegen primär keinen Rückschluß zur Prognose geben. Die unterschiedlichen Operationsschwierigkeiten z.B. bei einer Ausdehnung gegenüber dem Dienzephalon können bei diesen Tumoren zu einer Verschlechterung der Prognose im Sinne eines erhöhten Operationsrisikos führen.

4. Metastasierung:

Der Weg der hämatogenen Metastasierung wurde unter Punkt 4, Seite 16 aufgeführt.
Eine kontinuierliche Ausbreitung, auch im Subarachnoidalraum, des Tumors ist in bescheidenem Umfang öfters zu beobachten. Davon abzugrenzen ist eine Metastasierung im Bereich des Liquors. Diese Metastasen sind üblich und bilden aber trotzdem das wesentliche Kriterium zur Einordnung als malignes Hypophysenadenom. Dieses Problem wird in der Falldarstellung behandelt.
Metastasen über den Liquorweg wurden von folgenden Autoren beschrieben: Cagnette 1904, Smoler 1909, Cairns und Russel 1931, Kontschakova 1936; Fasske 1958, Graf et al. 1962, Braun 1962, Newton et al. 1962, Epstein et al. 1963, Madonick et al. 1963, Braun und Tzonos 1965, Solitaire und Jatlow 1967, Fleischer et al. 1972, D´Abrera et al. 1972, Ogilvy und Jakubowski 1973, Gullota und Klein 1973, Ricoy et al. 1974.
Einen Fall mit subarachnoidalen und gleichzeitig hämatogenen Metastasen beschrieben Graf et al. 1962.
Lymphogene Metastasen beschrieben Fahr 1918, Budde 1921, Köhlmeier 1944, Scholz et al. 1962, D´Abrera et al. 1972.

Kombinierte hämatogene und lymphogene Metastasen kamen in den Fällen von Budde 1921 und Köhlmeier 1944 vor.
Einen Fall mit gleichzeitigem Auftreten von lymphogenen und subarachnoidalen Metastasen beschrieben D´Abrera et al. 1972.

C. MALIGNITÄTSKRITERIEN

1. BEGRIFFE DER TUMORPATHOLOGIE

Die anschaulichste und allgemeingültigste Definition eines Tumors gibt Willis folgendermaßen: "A tumour is an abnormal mass of tissue, the growth of wich exceeds and is uncoordinated with that of the normal tissues, and persists in the same excessive manner after cessation of the stimuli which evoked the change". (Willis, R. A., Pathology of Tumours, 4 Edition, 1967 S.1).

Die wichtigsten Charakteristika einer Neoplasie sind: das unkoordinierte Wachstum, die Unabhängigkeit von Struktur und Funktion des normalen Gewebes des Organismus und die unbestimmbare Progressivität.

Die große Unterscheidung von gutartigen Tumoren auf Grund ihrer Merkmale, einerseits differenzierte Gewebsstruktur, expansives Wachstum, abgekapselt, langsamer Verlauf, wenig Mitosen, spontaner Wachstumsstillstand, gegenüber bösartigen Tumoren mit undifferenzierter Struktur (Anaplasie), expansivem und infiltrativem Wachstum, rapidem Verlauf, Mitosenreichtum und unaufhaltsamer Progredienz ist nicht tragfähig.

Ein weiteres Problem besteht darin, daß einige Tumoren nicht klassifizierbar sind, da sie nur selten Metastasen setzen. Diese Tumoren befinden sich im Gegensatz zu anderen Tumoren, die in ihrem Proliferationsverhalten unterschiedliche histologische Kriterien zur Stadienbeurteilung erkennen lassen.

2. LITERATURAUSWERTUNG

Der Malignitätsbegriff in der Medizin ist nicht einheitlich. Er ist zusammengesetzt aus Gesichtspunkten der Zytologie, der Histologie und dem klinischen Ablauf.
Eine zusätzliche Erweiterung der Malignitätskriterien ergibt sich bei den endokrinen Tumoren, insbesondere der Adenohypophyse dadurch, daß die Beurteilung durch den Neurochirurgen eingeht. Hinzu wird der Ablauf der Klinik des endokrinen Syndroms in die Beurteilung miteinbezogen, da schwierige Behandlungsphasen auch nach der Tumorexstirpation in der oft mehrwöchigen Restitutionsphase auftreten. Eine Beziehung zwischen den Therapieproblemen des endokrinen Syndroms, den Operationsschwierigkeiten des Neurochirurgen und den Malignitätskriterien der Tumorpathologie ist nicht gegeben.
Die wenigen in der Literatur auftauchenden Beschreibungen über "maligne" Hypophysenadenome müssen jeweils, wie in der Einleitung schon erwähnt, kritisch untersucht werden, da die Autoren unterschiedliche Malignitätskriterien anwenden:
Von Newton et al. (1962), dazu auch von Jefferson (1940) werden alle diejenigen Adenome als maligne bezeichnet, die ihre Kapsel durchbrechen und in die benachbarten Strukturen invasiv eindringen. Wobei von Jefferson (1940) die invasive Beziehung zum Sinus cavernosus besonders herausgestellt wurde.
Landolt (1975) klassifiziert sowohl die invasiven als auch die metastasierenden Tumoren als maligne.
Zu einer differenzierten Auffassung versuchen Solitaire et al. (1967) zu kommen. Sie unterscheiden zwischen echter Invasion und expansiver Ausbreitung. Echte Invasion sei

dabei ein Wachstum in infiltrativer und destruktiver Weise in Blutgefäße und Hirnsubstanz, womit die vorausbeschriebene Ausdehnung dieser Hypophysenadenome in den Sinus cavernosus als Malignitätskriterium herausfällt. Auch das einfache Verdrängen gegenüber dem Hirngewebe ist nicht ausschlaggebend, sondern nur die destruktive Infiltration. Diese Meinung teilen auch Queiroz et al. (1975), Kraus (1962) und Wise et al. (1955).
Bailey und Cutler (1940) und Vasilui (1930) halten die Destruktion der anliegenden Knochen für ein Zeichen infiltrativen Wachstums. Martins et al. (1965) differenziert zwischen Adenom mit invasivem Wachstum und solchen ohne invasivem Wachstum. Invasiv werden die betrachtet, die ihre Kapsel durchbrechen und in benachbarten Strukturen wie z. B. Knochen eindringen. Demgegenüber steht Russel, D. S. (1961), die die Infiltration nicht als Malignitätskriterium akzeptiert. Sie schreibt:
"Obwohl dieses als Malignitätskriterium interpretiert wurde (Feiring et al. 1953), scheint es klar zu sein, daß die Hypophysenadenome mit den Meningeomen eine Neigung zur Invasion von mesodermalen Geweben ohne klinische Evidenz für Malignität besitzen. Maligne seien lediglich die, die neben invasivem Wachstum in die benachbarten Knochenstrukturen, auch durch Durchbrechung der Gefäßwände ihre Tumorzellen in die Blutbahn aussäen können und die auf Grund ihres histologischen Bildes, bedeutende Variation in Größe, Chromatingehalt der Kerne, Mitosenreichtum, erkennbar sind".
Jänisch/Günthert/Schreiber (1976) vertreten den Standpunkt, daß infiltratives Wachstum kein eindeutiges Kriterium sei, da es sowohl bei gut- als auch bei bösartigem Verlauf auftreten könne. Ebenso verhält es sich bei der histologischen Betrachtung, da die üblichen histologischen Malignitätszeichen auch bei ausgesprochen benignem Verhalten beobachtet werden können. Brucher et al. (1970) untermauern diese Theorie anhand einer licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchung eines polymorphen Hypophysenadenoms.

Landolt (1975) sieht die destruktiv invasiven und metastasierenden Tumoren als maligne an. Dieser Begriff deckt sich mit Zülch (1956), der sich intensiv mit der vorhandenen Literatur auseinandergesetzt hat. Er verwendet den Begriff maligne nur, wenn eindeutige Metastasierung und breit infiltrierendes Wachstum gegen das Gehirn nachweisbar sind. Ergebnis dieser Kritik ist, daß rasches Wachstum, Zellatypien und Mitosenreichtum für ihn keine hinreichenden Kriterien für Bösartigkeit sind. Gegenüber Feirung, Henderson, Bailey und Cutler u. a. lehnt er das Vorkommen eines primären Hypophysenkarzinoms ab.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Als einziges sicheres morphologisches Zeichen der Malignität bleibt daher für alle die Metastasierung. Metastasenfälle wurden bei Cagnetto (1904), Smoler (1909), Fahr (1918), Budde (1921), Cairns u. Russel (1931), Kontschakova (1936), Fasske (1958), Graf et al. (1962), Braun (1962), Scholz et al. (1962), Newton et al. (1962), Epstein et al. (1963), Madonick et al. (1963), Braun u. Tzonos (1965), Solitaire u. Jatlow (1967), Geroulanos (1969), Fleischer et al. (1972), D´Abrera (1972), Oligivy u. Jakubowski (1973), Gulotta u. Klein (1973), Ricoy et al. (1974) angegeben.
Hypophysentumore müssen als maligne klassifiziert werden, wenn sie lokal destruktiv-invasiv wachsen und Metastasen über den Liquorraum, hämatogen oder lymphogen setzen (Willis 1967, S. 642). Strukturverlust, Anaplasie, Kernpolymorphie, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation, Mitosenreichtum usw. sind häufig genug festzustellen und sind nicht als Malignitätskriterien zu werten. Ebensooft ist die Infiltration der benachbarten Strukturen häufig und im Ablauf nicht mit dem malignen, destruktiv invasiven Wachstum der anderen Tumoren zu vergleichen. Metastasen sind immer als Ausdruck für Malignität zu werten.
Malignitätskriterien der Tumorpathologie und klinische Malignitätskriterien sind nicht immer scharf zu trennen, teilweise sind sie identisch. Für die Klinik maligne ist ein Tumor bei inoperablem Sitz und Therapieschwierigkeiten des endokrinen Syndroms (Nikola 1975, Guiot et al. 1969, Hertzog et al. 1970).
Wegen der Beengung der intrakraniellen Raumverhältnisse ist die Proliferation der Tumoren zu besonderer Größe im Gegensatz zu den nicht beengten Bauchverhältnissen als maligne zu werten. Aus solchen Zusammenhängen heraus wird die Symptomanifestation durch Ausfall der Nerven III und VI durch verdrängendes, bzw. invasives Wachstum als klinisch maligne gewertet. (Scholz, King, A. B. Jefferson und Newton et al. 1962).

Braun, Tzonos (1965) und Feiring et al. (1953) werten als Malignitätskriterien ein schlechtes Ansprechen auf therapeutische Radiatio, einhergehend mit einem schnellen Wachstum.

Aus dem bisher dargelegten kann man folgende Schlüsse ziehen:

1. Die morphologischen Kriterien der Malignität wie Strukturverlust, Anaplasie, Kernirregularitäten, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation, Mitosenreichtum etc. reichen nicht aus, um die Prognose und Progressivität eines Tumors der Hypophyse beurteilen zu können.
2. Infiltration der benachbarten Strukturen ausgelöst durch die Hypophysenadenome werden aus pathologischer sicht nicht konklusiv als maligne betrachtet, jedoch aus klinischer Sicht.
3. Fulminantes Wachstum, lokale und endokrinologische Symptome, die mit den bisherigen Therapiemöglichkeiten nicht bekämpft werden können, sind für den Kliniker ein Zeichen vorhandener Malignität.
4. Metastasen müssen immer als Ausdruck für Malignität angesehen werden.

Sind bei den Hypophysenvorderlappentumoren keine Metastasen vorhanden, so sieht man sich gezwungen, morphologisches Bild, Wachstumsverhalten und klinische Symptomatik miteinander zu kombinieren und in Relation zu setzen, um die Frage der Malignität beantworten zu können.

Im folgenden werden die in der Literatur gefundenen Fälle der malignen Hypophysenadenome dargestellt und auf die Malignitätskriterien der Tumorpathologie hin geprüft.

E. FALLDARSTELLUNGEN

Fall 1 beschrieben von Cagnetto, G. (1904)

Es handelt sich um einen 35-jährigen Mann, der während einer Scharlacherkrankung über Nachtschweiß, heftige Muskel-, Gelenk und Kopfschmerzen klagte, außerdem über Verminderung der Arbeitslust und Arbeitsfähigkeit. Linksseitige Kopfschmerzen verstärkten sich langsam mit zunehmender Schwäche der Sehkraft auf der gleichen Seite. Im Alter von 25 Jahren erstmaliges Auftreten einer allmählichen Vergrößerung des Kopfes, der Hände und Füße. Seit dem 33-ten Lebensjahr war der Pat. zeugungsunfähig. Der progrediente Verlauf der Krankheit führte zum Tode. Die objektive Untersuchung ergab: Exophthalmus links, hervortretende Unterlippe mit Prognathismus, stark ausgeprägte Jochbeine und Augenhöhlenränder, dicke fleischige Nase, dicke Ohrläppchen, dicke Zunge und Hodenatropie. Füße und Hände dick und disproportional vergrößert. Keine Störung der Sensibilität und der Reflexerregbarkeit. Abschwächung des Geruch- und Gehörsinns.
Bei der Sektion, deren Protokoll unvollständig ist, wurde eine Organomegalie (Herz, Leber, Rückenmarkt) festgestellt.
"Der Hypophysentumor nahm die ganze Sella turcica ein und reichte daumenbreit über den Processus clinoideus anterior hinaus nach oben. Er bildete eine grau rosafarbene höckerige Masse, die auf der Oberfläche von einer dünnen, transparenten Membran wohl begrenzt war, die sie von der Hirnbasis trennte. Ein kleiner, keulenförmiger Anhang ging von der linken Tumorhälfte aus und setzte sich unter der Dura mater über dem linken Nervus opticus am Foramen opticum an ohne jedoch darüber hinauszugehen. Der Tumor, der im ganzen die Größe eines kleinen Hühnereies hatte, war ziemlich derb, an der Peripherie und im oberen Abschnitt von einer hirnähnlichen Konsistenz. Im Zentrum und an dem in der Sella turcica gelegenen Teile indessen weich, schwammig und fast breiig. An seiner Oberfläche fanden sich keine Spuren vom Pendunculus pituitarius. Von den beiden inneren Carotiden ging die rechte einfach an dem Tumor dicht vorbei; die linke dagegen war überall vom Tumor umgeben komprimiert. Das Dach der Sella turcica war zerstört, die Lamina quadrilatera des Keilbeins in ihrer oberen Hälfte usuriert, derart, daß die proc. clinoid, poster. fehlten. Auch der Knochen auf dem Boden der Sella turcica war auf der linken Seite usuriert, die Keilbeinhöhlen waren vollständig frei. Der Tumor erreicht nicht die mittlere und die seitlichen Hirnhöhlen, das Kleinhirn war intakt" (Cagnetto 1904).
Die Untersuchung des Rückenmarks ergab unter der Pia disseminierte Metastasen. Bei den histologischen Serienschnitten war es möglich, neben dem Tumorgewebe normales Hypophysengewebe zu differenzieren.

Mikroskopische Untersuchung

1. Reste des normalen Hypophysengewebes

1.1. Histologie: Kleine Bänder eines tubulösen Gewebes mit Kolloidmassen in ihrem Inneren. Zwischen den Bildungen von schlauchförmigen Charakter stark gefüllte Blutgefäße. Wenig epitheliale Elemente. Die Zellen der epithelialen Elemente waren bald deutlich voneinander getrennt, bald bildeten sie, miteinander verschmolzen, vielkernige Protoplasmasäume.

1.2. Zytologie der epithelialen Elemente:

1.2.1. Zellgröße: Nicht beschrieben.
1.2.2. Zellform: Rundlich, unscharf begrenzt, fast stets ohne Kern und kleiner als die der Basalmembran aufsitzenden.
1.2.3. Zellkern: Klein, rundlich, intensiv gefärbt, dicht an der Basis der betreffenden Zelle.
1.2.4. Zytoplasma: Geringe Granulation.
1.2.5. Färbeverhalten: Homogenes Auftreten, blaßrosa nach der Bendäschen Methodes, ebenfalls blaßrosa mit Eosinfärbung.

2. Übergänge von der Hy auf die Neoplasie

2.1. Histologie: Mäßig weite alveoläre Räume. Spärliches Bindegewebe, in ihm Bleutkapillaren von weiterem Kaliber als in dem Hy-Gewebe. Größere Zellzahl in den Alveolen als in den Schläuchen, regellos im Lumen verteilt, ähnlich wie im vorderen und mittleren Abschnitt des glandulären Teils einer normalen Hypophyse.

2.2. Zytologie:

2.2.1. Zellgröße: Durchmesser 8-10-16 µ, ungefähr gleichgroß mit den oben genannten epithelialen Zellen.
a) Beherrschende Form rund.
b) Außerdem polygonale, dreieckige oder birnförmige
c) Zellen mit unscharfen Rändern, unregelmäßigen Formen.
2.2.3. Zellkern: Einfach oder doppelt.
2.2.4. Zytoplasma:
a) In einigen Zellen reich an Granulation
b) In anderen Zellen weniger Granulationen am Rande des Zytoplasmas auf einer Stelle zusammengeballt, aber scharf voneinander getrennt.
c) In einer anteilsmäßig geringen Zellsorte keine nachweisbaren Granula.
2.2.5. Färbeverhalten: Bei 2.2.4. c. tiefrote Anfärbung mit der Benda`chen Methode.

In den drüsenähnlichen großen Räumen kleine vereinzelte , rundliche, homogene Klumpen, die sich mit Schwefel-Alizarin tiefrosa färbten und scharf konturiert waren, und die er als Kolloid bezeichnete.

3. Tumorgewebe

3.1. Histologie: Adenomatöse Anordnung, große, zellreiche Alveolen, kompakte Zellstränge auf blutgefäßarmen Bindegewebssepten gelagert. Zwischen den Zellhaufen größere Zellen. Keine Kolloidklumpen. Verfeinerung der Septen des Stromas bis zum Verschwinden derer. Zusammenfließen der Alveolen zu weiteren Hohlräumen im Zentrum.

3.2. Zytologie:

3.2.1. Zellgröße: a) Gleichgroße Zellen wie bei 2.2.1.
b) Große Zellen.

3.2.2. Zellform: a) Keine Beschreibung.
b) Bei den großen Zellen polygonal oder rund.

3.2.3. Zellkern: Bei den großen Zellen 3 - 4 Kerne.

3.2.4. Zytoplasma:
a) Zelltyp a granulaarm.
b) Zelltyp b spärliche Granula.
c) Zellen in den weiten Hohlräumen weisen Protoplasmakörnung auf.

3.2.5. Färbeverhalten:
a) Chromophob.
b) Nicht beschrieben.
c) Chromophil.

4. Metastasen

4.1. Histologie: Keine bes. Architektur. Dichtgedrängte Tumorzellen, spärliches Bindegewebe. Zahlreichche Blutgefäße, in deren Lumen Tumorzellen nachweisbar waren. Kein Kolloid.

4.2. Zytologie:

4.2.1. Zellgröße: 4 Zelltypen und Zellgrößen.

4.2.2. Zellform : Beschrieben nur 2 Zelltypen.
a) Rundlich, oval, unregelmäßig, polygonal.
b) Riesenzellen.

4.2.3. Zellkern: Alle Zelltypen reich an Granula und Chromatinfäden.
a) Relativ groß, rund, nahmen fast den ganzen Zelleib ein.
b) Riesenzellen mit 3 - 4 Kernen.
c) Bei den übrigen Zelltypen Kern-Plasma Relation zugunsten des Plasmas.

4.2.4. Färbeverhalten: Nach der Benda`schen Methodes tiefrosa. Jedoch Auftreten eines Zelltypus, der stark lichtbrechendes, granuliertes Protoplasma aufwies und sich mit Toluidinblau dunkelblau anfärben ließ.

Es wurden keine Mitosen im Tumor und in den Metastasen festgestellt.

Cagnetto diagnostiziert eine "adenomatöse Struma der Hypophysis mit vorgerückter krebsartiger Entartung".

Diskussion:

Die Beschreibung der Zellen läßt auf Polymorphie schließen. Die histologische Struktur des Tumors war alveolär. Durch seine Expansion verdrängte und destruierte der Tumor seine benachbarten Knochenstrukturen. Eine Infiltration wird nicht deutlich beschrieben.
Der Krankheitsverlauf erstreckte sich über einen relativ großen Zeitraum. Im Vordergrund standen endokrinologische Störungen, Akromegalie und Hermaphroditismus, die Drucksymptomatik des Tumors war gering.
Vorhandensein von Metastasen.
Der eosinophile Hypophysenvorderlappentumor erfüllt somit die Kriterien der Malignität (siehe auch Willis, 1967, S. 642).

Fall 2 beschrieben von Smoler, F. (1909)

Es handelt sich um eine 31-jährige Frau, die 1909 in seinem Krankenhaus aufgenommen wurde. Diese verspürte seit dem Sommer 1908 heftige Kopfschmerzen, einhergehend mit Erbrechen. Im Oktober 1908 Auftreten von Krämpfen und Schwächeanfällen. Im März 1909 hörte das Erbrechen auf, allerdings begann wenig später, im Mai eine Abnahme des Sehvermögens, das sich bei ihrer Krankenhausaufnahme im selben Monat bis zur Erblindung verschlechterte. Schwäche, Kopfschmerz und Erbrechen herrscht weiterhin vor.
Das Röntgenbild zeigte eine auffallende Erweiterung und Vertiefung der Sella turcica, die einen Hypophysentumor für Smoler wahrscheinlich machten.
Im Juni 1909 wurde die Operation zur Entfernung des Tumors vorgenommen. 3 Tage später verstarb die Pat. an Aspirationspneumonie.
Bei der Sektion stellte man fest, daß der Hypophysentumor sich über den Processus clinoideus posterior ausdehnte und ihn destruierte. Am Nucleus dentatus des Kleinhirns Vorhandensein einer Metastase.
Das histologische Bild wird nicht beschrieben, lediglich wird die Diagnose eines Adenoms vom Typ Struma hypophyseus angegeben.

Diskussion

Keine histologische Beschreibung, keine eindeutigen Hinweise bezüglich infiltrativen Wachstums. Progredienter Verlauf mit ausgeprägter Chiasmasymptomatik, Metastasierung.

Der Fall erfüllt zwar aufgrund der Metastase das Malignitätskriterium, muß allerdings wegen ungenauer und mangelhafter Beschreibung als irrelevant bezeichnet werden.

Fall 3 beschrieben von Fahr, Th. (1918)

Ein 38 Jahre alter Mann litt seit ca. 1 Jahr an einer Schwellung der Halsdrüsen. Vor seiner Krankenhausaufnahme verspürte er 6 Wochen lang heftige Kopfschmerzen und klagte über Doppelsehen auf dem linken Auge.
Bei der Aufnahmeuntersuchung wurde auf der rechten Halsseite eine Drüsenschwellung, ferner eine starke Schwellung der rechten Gaumenhälfte festgestellt. Die stark vergrößerte Tonsille zeigte tumorartige Resistenz. Beiderseitige Stauungspapille mit linker Okkulomotoriuslähmung.
Eine Probeexzision einer Halsdrüse ergab bei der mikroskopischen Untersuchung den Befund eines Plattenepithelkarzinoms.

2 Monate nach der Aufnahme wurde der Pat. somnolent. Aus dem linken Nasenloch entleerte sich blutig eitriger Schleim. Der Pat. klagte über Kopfschmerzen.
1 Monat später verstarb der Pat. ohne wesentliche Änderung des objektiven Befundes.
Die Sektion ergab, daß die rechte Tonsille in eine 1 - 1,5 cm große Tumorgewächsmasse verwandelt war. Die anliegenden Halslymphknoten waren ebenfalls vom Tumor befallen. Beim Abstreichen entleerte sich milchiger Saft. Kleinere Geschwulstmassen erstreckten sich längs der Halsgefäße bis zur Hirnbasis. Die innere Halsschlagader war in eine bis zum Türkensattel reichende knollige Geschwulst eingewickelt. Die Keilbeinhöhle war gänzlich von der Geschwulstmasse ausgefüllt. Die Hypophyse ist völlig im Tumor aufgegangen.
Mikroskopisch wurde festgestellt, daß die meisten Stellen des an der Schädelbasis sitzenden Tumors, sowohl in der Sella turcica, als auch in den seitlichen Knoten, aus hypophysären Gewebe bestanden. Dort waren alle drei Zellarten der Hypophyse vertreten.
Das Tumorgewebe wies zwei Erscheinungsformen auf:

1. Histologie:
1.1. Es verliefen Zellzüge durch das hypophysäre Gewebe eines nicht überall deutlich erkennbaren Plattenepithels. Dort konnte man dichte Zellverbände mit sehr nahe beisammenliegenden Kernen beobachten.
1.2. Hier überwog der Plattenepithelanteil. Die Plattenepithelien waren in viel kleineren Verbänden vertreten, oftmals sogar einzeln.

2. Zytologie:
2.1. Zellform: a) Pflasterzellen.
b) Zellen, die weniger typisch als Pflasterzellen erscheinen.
c) Riesenzellen.
2.2. Zellkern: Bei den Riesenzellen große, klumpige, chromatinreiche Kerne.
2.3. Zytoplasma: Bei 2.1. a. größeres Zytoplasma vorhanden als bei Typus 2.1.b.
2.4. Färbeverhalten: Nicht beschrieben.

Die Metastasen bestehen aus Plattenepithelverbänden, die mehr dem zweiten histologischen Typ der Primärgeschwulst ähneln.

Diagnose: Karzinomatöse Entartung einer ursprünglich gutartigen Hy-Geschwulst.

Diskussion:

Histologisch Plattenepithelkarzinom. Infiltrativ destruierendes Wachstum bis zum Halsbereich. Fulminanter Verlauf. Lymphogene Metastasen.

Der Fall erfüllt die Voraussetzungen für ein Malignom der Hypophyse, allerdings ist ungeklärt, ob der Ursprung des Tumors die Hypophyse war, oder ein Tonsillenkarzinom

das auf die Hypophyse metastasierte. Dazu siehe auch Geroulanos (1969), Forbes (1947) und Winkelmann (1952).

Fall 4 beschrieben von Budde, M. (1904)

Es handelte sich um eine 31-Jahre alte Patientin, geb. 08.02.1892, die seit Juli 1917 unter Drüsenschwellung an der li. Halsseite litt. Dieses als tuberkulöses Lymphom angesehene Geschwulst wurde im April 1918 operativ entfernt, ohne darauffolgende histologische Untersuchung. Kurze Zeit danach entwickelt sich ein schmerzloser, faustgroßer Tumor an der gleichen Seite. Seit Ende 1918 Amenorrhoe. Am 14.02.1919 Operation des Halstumors. Eine vollständige Entfernung nach cranial war nicht möglich da die Geschwulst kontinuierlich auf die Schädelbasis wuchs.
Histologie: "Großzelliges Karzinom, z.T. plattenepithelartig, aber sehr regellos, aufgebaut, viele Inseln hyalinen Gewebes, zahlreiche Blutungen". (Budde 1904) Der Aufbau erinnerte an manche Formen der Schilddrüsenkarzinome.
Vom 23.02.19 - 16.07.19 traten Störungen der Nerven III, IV und VI li., zunehmender Visusverlust des linken Auges Stauungspapille rechts, Parese des li. Nervus hypoglossus und des li. Nervus recurens auf. Vorkommen von tonisch-klonischen Krampfanfällen. Verlust der Achsel- und Schambehaarung, starke Pigmentierung der Bauchhaut, Erbrechen, Kopfschmerzen. Erhöhter Liquordruck. Schwäche und rasches Altern führten zum Tod.
Die Sektion ergab einen walnußgroßen Tumor, der den 3. Ventrikel und das Chiasma opticum nach oben verdrängte. Darüber hinaus durchwuchs die Tumormasse den Nervus opticus, den Nervus occulomotorius, den Nervus trochlearis und den Nervus abducens. Der li. Trigeminusast war durch die Tumormasse plattgedückt, "der linke Sinus cavernosus total verödet". Durchsetzung des Dorsum sellae und Ausbreitung des Tumors in die hintere Schädelgrube bis zum Foramen ossipitale magnum. Einbruch in die Keilbeinhöhle. Durchdringen in den Hirnstamm. Verstopfen des linken Bulbus venae jugularis. Ummauern der Carotis interna und des Nervus vagus, des Nervus glossopharungeus und des Nervus hypoglossus links. Fortsetzung des Wachstums in den Halsbereich über die Gefäßnervenstraße des Halses.
Multiple Lungen- und Pleurametastasen wurden durch die Obduktion ermittelt.

Mikroskopische Untersuchung

1. Tumorgewebe

1.1. Histologie: An manchen Stellen Neigung der Zellen zu zwiebelschalenartigen Schichtung. Ausgedehnte Blutungen in der Hauptgeschwulst und in einem Teil der Metastasen. An der Hirnstammstelle des Tumors "Syncytium anmutende Zellzapfen, die aber stark angiolytisch wirken".

1.2. Zytologie:

1.2.1. Zellgröße: a) Große Zellen
b) Kleine Zellen
1.2.2. Zellform: a) Großen Zellen sind polygonal
b) Die kleinen ähneln den Lymphozyten
1.2.3. Zellkern: a) In der Mehrzahl großer blasiger Kern von verschiedenartigster Form wie bei 1.2.3.a.
b) Runder Kern.
1.2.4. Zytoplasma: a) Kern-Plasma Relation zugunsten des Plasma, ohne feinere Struktur
b) Schmaler Protoplasmasaum
1.2.5. Färbeverhalten: Keine Färbereaktion mit Hämalaun-Eosin, Eisenalaun-Hämatoxylin, Eisenlack-Hämatoxylin nach Kraus-Dietrich und Kreso-Fuchsin. Chromophob.

2. Metastasen:

2.1. Histologie: "In den Lungenmetastasen fällt auf, daß die Alveolarepithelien merkwürdig lange erhalten bleiben und zu kubischen Gebilden aufquellen, während die elastischen Fasern der alveolaren Septen bald der Auflösung verfallen. So bieten sich in den Schnitten aus der Lunge dem Auge eigenartige Lumenbildungen dar, die man auf den ersten Blick für Drüsenschläuche halten könnte".

Diagnose: Metastasierendes Hypophysenkarzinom.

Diskussion:

Morphologisch lag ein bösartiger, chromophober, epithelialer Tumor mit infiltrativen Wachstum und ausgeprägter klinischer Symptomatik vor.
Metastasen in Halslymphknoten, rechte Tonsille, Lunge und Pleura.
Somit erfüllt der Tumor die Malignitätskriterien, jedoch bleibt unklar, ob der Tumor von der Hypophyse ausging.
Selbst Budde zieht bei der Erörterung seines Falles die Möglichkeit der Metastase eines anderweitigen Krebses in Betracht; jedoch verwirft er sie in Anbetracht der Durchsetzung des Türkensattels, welche er charakteristisch für ein Hypophysengewächs hält.
Der Fall wird auch von Forbes (1947) und von Geroulanos (1969) nicht als einwandfreies Hypophysenkarzinom betrachtet.

Fall 5 beschrieben von Dott, N. M. und Bailey, P. (1925)

Dieser Fall wurde in der Arbeit nur deshalb aufgelistet, da er oft in der Literatur beschrieben wurde.

Es handelt sich um ein angeblich malignes Hypophysenadenom, das in der Leber metastasierte.
Dott revidierte diese Diagnose nach persönlicher Rücksprache mit Forbes und kam zur Ansicht, daß es sich um eine Hypophysenmetastase eines extrakraniellen Tumors gehandelt hat (Forbes 1947 , S. 141).

Fall 6 beschrieben von Vasiliu, T. (1929)

Es handelt sich um einen 27-jährigen Mann, der 6 Monate lang vor seiner Krankenhausaufnahme unter starken Kopfschmerzen und Schmerzen der unteren Gliedmaßen litt. Ebenfalls fielen ihm kleine haselnußgroße Geschwulste unter der Schädelhaut und am Brustbein auf.
Bei der Untersuchung bemerkte man bei dem mageren, blassen Patienten über beiden Augenbrauen, in der re. Schläfengegend und auf der Mitte der 7. Rippe Knoten, die man für multiple Myelome hielt. Der Pat. magerte zunehmend ab, wurde weiterhin kachektisch und starb nach 40 Tagen Krankenhausaufenthalt.
Die Sektion ergab eine nußgroße Geschwulst an der Vorderseite des Brustbeins, ebenso auf der 7. Rippe, in der Schläfengegen und in der Hinterhauptsgegend.
Die Geschwulste durchwuchsen den Schädelknochen und durchdrangen die Hirnhaut. Es wurde keine Vergrößerung der Hypophyse festgestellt.

Mikroskopische Untersuchung

1. Hypophyse

1.1. Histologie: "Vage alveoläre Struktur".

1.2. Zytologie: Runde eosinophile Zellen.

2. Metastasen

2.1. Histologie: Große, runde Zellalveolen, welche nahe aneinanderstanden und wenig Interzellularsubstanz aufwiesen.

2.2. Zytologie: Die Zellen waren groß und rund (ähnlich den Hy-Zellen in Form, aber größer), das Zytoplasma war stark eosinophil.

Diagnose: Eosinophiles Hy-Adenom mit multiplen Knochenmetastasen.

Diskussion:

Der histologische und zytologische Befund wies keine Besonderheiten auf. Endokrin inaktiver Tumor, ohne ausgeprägtes Wachstumsverhalten. Rascher klinischer Verlauf. Multiple Knochenmetastasen.
Der Autorvertritt die Ansicht, daß die Knochenmetastasen aus eosinophilen Hypophysenzellen bestanden, die sekundär krebsartig entarteten.
Willis, Forbes, Winckelmann (zit. nach Geroulanos 1969 S. 281-286) sprechen sich für eine Revision dieser Diagnose aus, da es nicht möglich ist, den Primärtumor eindeutig zu bestimmen.

Fall 7 beschrieben von Cairns, H. und Russell, D. (1931)

Es handelt sich um eine 25-jährige Frau, die im hyperglykämischen Koma verstarb. Bei der Autopsie wurde ein großes weiches Hy-Adenom gefunden, das die Hirnbasis verdrängt hatte. Zu Lebzeiten der Patientin entdeckte man im Liquor Zellen eines besonderen Typus, die nicht zu identifizieren waren.
Die makroskopische Untersuchung des Rückenmarks von der dorsalen Seite förderte eine leichte milchig-rostfarbene Trübung an zwei Stellen der Arachnoidae zu Tage. An der Spitze der Cauda equina wurde eine rötlich braune Ablagerung gefunden, deren mikroskopische Untersuchung ein dem Hy-Tumor identisches Gewebe zeigte.

Diskussion:

Mangels genauer Beschreibung und mangels histologischer Bilder kann der Fall nicht weiter erörtert werden.

Fall 8 beschrieben von Gilmour, M.P. (1932)

Es handelt sich um eine 55-jährige Frau, aus deren Vorgeschichte lediglich ein Nervenzusammenbruch vor 9 Jahren und seit 5 Jahren bestehende Polyurie bekannt war. Bei der Krankenhausaufnahme war die Patientin lethargisch. 6 Wochen vor der Aufnahme stellten sich ein Lid-Ptosis rechts, Erblindung re. und starke Kopfschmerzen ein. Sie starb 11 Tage nach der Aufnahme.
Die Sektion ergab einen 2 cm im Durchmesser großen Hy-Tumor in der Sella mit suprasellärem Wachstum. Deformierung des 3. Ventrikels, Kompression des Chiasmas, des rechten Nervus opticus und des Tractus opticus, der Corpora mamilaria und des oberen Teils des rechten Hirnschenkels. Nach hinten reichte er bis zur Brücke und deformierte sie. Kompression beider III. Hirnnerven, Wachstum in die Spitze des re. Seitenventrikels. Verdrängung des re. Temporallappens,

Zerstörung des Proc. clinoidei ant. und post. und des Dorsum sellae, Durchbruch in die Keilbeinhöhle und in den Sinus cavernosus beidseits.
Metastasen: Leber, re. Niere und Nebenniere, Harnblase, Uterus, Vagina, paraaortale Lymphknoten.

Mikroskopische Untersuchung

1. Tumorgewebe

1.1. Histologie: Epitheliale Zellen mit wenig Stroma. Keine definierte Struktur.

1.2. Zytologie:

1.2.1. Zellgröße: Große Variation
1.2.2. Zellform: Polymorphie
a) Polygonal oder rund
b) Kleine runde
c) Riesenzellen
1.2.3. Zellkern: a) wie bei 1.2.2.b. hyperchromatisch
b) wie bei 1.2.2.c. Mehrkernigkeit
1.2.4. Zellplasma:
a) wie bei 1.2.3.a. Kern-Plasma Relation zugunsten des Kerns.
1.2.5. Färbeverhalten: Chromophob. Gelegentlich Zellen mit eosinophiler Granula.

Mitosenreichtum.

2. Metastasen

2.1. Histologie: Der Aufbau der Metastasen war ähnlich dem des Primärtumors. Tendenz der Zellen sich um die Gefäßwände anzuordnen.

2.2. Zytologie: Die abweichenden Zellformen, die polyedrischen und die säulenförmigen Zellen beherrschen das Bild.
2.3. Färbeverhalten: Chromophob.

Diagnose: Karzinom der Hypophyse mit abdominellen Metastasen.

Diskussion:

Histologisch undifferenziert, zytologisch polymorphes Bild mit Anaplasie und Mitosenreichtum, infiltrativ destruierendes Wachstum, fulminanter Verlauf. Keine endokrine, dafür ausgeprägte lokale Symptomatik. Multiple Metastasen.
Auf Grund des dargestellten kargen histologischen Bildes kann man keine genauen Rückschlüsse auf den Primärtumor stellen.

Die Tatsache, daß die abdominellen Metastasen gehäuft auftraten, führten bei Geroulanos, Forbes und Winkelmann, gegenüber Orthner, H. (1955), Köhlmeier, W. /1944) und Braun, W. und Tzonos, T. (1965), zur Vermutung, daß der Tumor nicht von der Hypophyse ausging. Willis neigt dazu, den Primärtumor in der Harnblase zu lokalisieren (zit. nach Geroulanos 1969).

Fall 9 beschrieben von Cohen,H. und Dible, J. H. (1936)

Aufgeführt wurden eine 50-jährige Frau, deren Anamnese 7 Jahre zurückreicht: Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Wechsel der Hautfarbe, verstärkte Gesichtsbehaarung, epigastrischer Schmerz, Rückenschmerzen und rasche Ermüdbarkeit. Allmähliche Visusverschlechterung, Diplopieanfälle. Ohnmachtsanfälle, seit 1930 Amenorrhoe. Gelegentlich Polydipsie. Nykturie. Bei der Untersuchung im Juli 1932 ergab sich das vollständige Bild eines Cushing-Syndroms.
Die röntgenologische Untersuchung des Schädels zeigte eine irreguläre Struktur der Sella und eine Dekalzifizierung des Proc. clinoideus, sowie eine allgemeine Dekalzifizierung des Knochens.
Therapie: Röntgenbestrahlung.
Nach einjähriger Besserung des Allgemeinbefindens mit Rückgang der Kopfschmerzen, erneuter Beginn mit Schwäche, Kopf- und Rückenschmerzen, Visusverlust, Lethargie, Ohnmachtsanfällen. Entwicklung eines indolenten Ulcus am rechten Bein. Todesursache Bronchopneumonie im Februar 1934.
Der Sektionsbefund beschrieb eine Vergrößerung der Hypophyse mit Erweiterung der Sella turcica. Verdrängung des Proc. clinoideus ant. nach vorne. Der Tumor war mit Dura mater bedeckt und griff bis zur rechten Schädelhöhle über. Der Hy-Stiel war von der Tumormasse nicht angegriffen.Lebermetastasen bis zu einer Größe von 1,5 cm im Durchmesser.

Mikroskopische Untersuchung

1. Tumorgewebe

1.1. Histologie: Bild eines HVL-Karzinoms, das an manchen Stellen sinusoidale oder papilläre Formationen zeigte.

1.2. Zytologie:

1.2.1. Zellgröße: Große und kleine Zellen.
1.2.2. Zellform: Siehe Abb..
1.2.3. Zellkern: Bei den kleinen Zellen große Kerne.
1.2.4. Zytoplasma: Granuläres Zytoplasma.
1.2.5. Färbeverhalten:
a) Basophile Zellen; (großen Zellen) die ähnlich, jedoch heller als die basophilen Zellen der normalen Hypophyse angefärbt werden konnten.

b) Die kleinen Zellen ließen sich intensiver anfärben.

2. Metastasen

Ähnlicher Aufbau wie der des Hy-Tumors. Der einzige Unterschied bestand in dem mehr anaplastischen Zelltypus, dessen Zytoplasma granulaärmer und weniger basophil anfärbbar war.
Die nach Crook beschriebenen hyalinen Körperchen kamen weder im Tumor noch in den Metastasen vor.

Diagnose: Basophiles HVL-Karzinom mit Lebermetastasen.

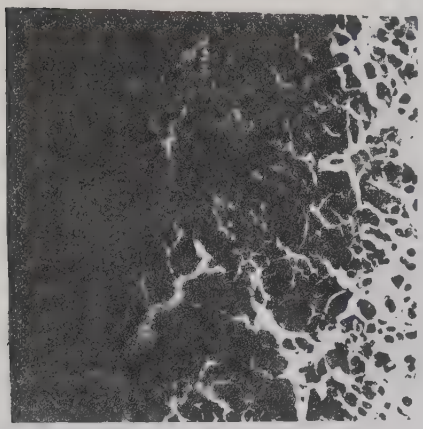
Diskussion:

Histologisch papillär oder sinusoidal, zytologisch anplatisch und polymorph, basophil, keine Beschreibung eines infiltrativen Wachstums; Cushing-Syndrom mit lokaler Symptomatik. Relativ schneller Verlauf, Metastasen.
Der Tumor ist maligne, da er morphologisch Zeichen der Anaplasie trägt, Metastasen gesetzt hat, rasch verlief und lokale, sowie endokrine Symptomatik auslöste.
Die Autoren betrachten den Fall als eine maligne Veränderung eines vorerst benignen Tumors. Inwieweit Alter des Pat. und Röntgentherapie zur malignen Entartung des Tumors beigetragen haben, ist angeklärt.

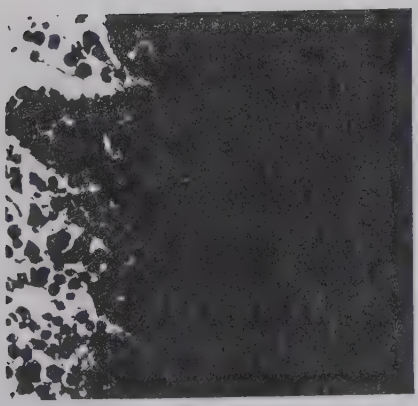
Fall 10 beschrieben von Köhlmeier, W. (1944)

46-jähriger Mann, der seit 2 Jahren unter Kopfschmerzen und Sehstörungen litt und unter der Diagnose Hy-Tumor röntgenbestrahlt wurde. Befund vom 8.06.42: Ablassung der li. Papillen, Zentralskotom li.
Am 11.06.42 erste Operation: Eröffnung einer suprasellär gelegenen Zyste und dabei Entlastung der Sehnerven. Nach ein paar Monaten erneuter Beginn der Kopfschmerzen, die mit Röntgenstrahlen therapiert wurden.
November 1942: Aufnahme des Pat. wegen stark herabgesetzten Sehvermögens, Feststellung beidseitiger Optikusatrophie und einer bitemporalen Hemianopsie. Neurologischer Befund vom 02.11.42: Kopf in seiner ganzen Ausdehnung klopfempfindlich, verstärkter Kopfschmerz beim starken Beugen des Kopfes gegen die Brust. Hypästhesie im Gebiet des rechten Trigeminus für sämtliche Qualitäten. Intakter motorischer Anteil des Trigeminus, Hirnnerven o.B. Hypodiadochokinese. Lasègue posotov. Ventrikulographie 2.2.42: Großer supraselläre Tumor mit Anhebung des Bodens des III. Ventrikels und beträchtlicher Hydrozephalus internus.
Zweite Operation am 13.11.42. Aus der Sella herauswachsender Tumor, der nur z.T. mit dem scharfen Löffel entfernt werden konnte. Der Pat. starb zwei Tage postoperativ.

Abbildungen von Fall 9 (Cohen, H. und Dible, J. H./1936)

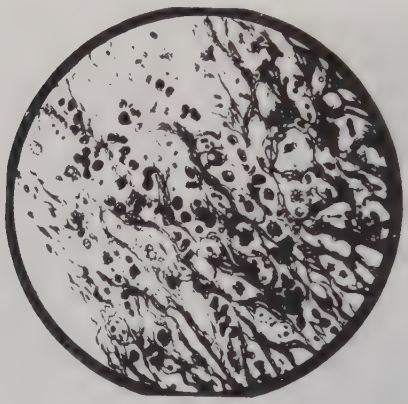


" Fig. 9.- General histology of pituitary tumour, section from the lower area marked an fig. 8. Heidenhain´s iron haematoxylin X 115"



"Fig. 13- Primary growth, section from plane 3, fig. 7, showing large and small types of cell. Haemalaun and eosin X 115."

Abbildung von Fall 9 (Cohen, H. und Dible, J. H./ 1936)



"Fig. 15.- Normal anterior pituitary cells of all types in surviving pars tuberalis., the upper ringed area in fig. 8. Aniline blue and ponceau red."

Bei der Sektion wurde ein Hy-Tumor mit einem Durchmesser bis zu 6 cm festgestellt. Dieser wölbte sich nach oben gegen das Chiasma und den Boden des III. Ventrikels vor. Chiasma und Anfangsteil der Nervi optici waren vom Geschwulstgewebe weitgehend umwachsen, ebenso die beiden internen Carotiden. Nach vorne streckten sich die Geschwulstmassen bis zum Planum sphenoidale aus. Bildung einer Vorwölbung gegen die linke mittlere Schädelgrube, wobei die Dura anscheinend von einem linsengroßen, roten Geschwulstanteil durchbrochen war. Rechter Nervus oculomotorius im Tumorgewebe verschwunden. Der li. Nervus trigeminus war fast bis auf Bleistiftdicke aufgetrieben und besaß erst knapp vor seinem Austritt aus der Brücke seine normale Dicke. Durchwachsen der Dura in der mittleren Schädelgrube in Form von zwei überhaselnußgroßen Knoten mit buckliger Oberfläche. Durchbruch des Tumors nach Zerstörung des Keilbeinkörpers in die Keilbeinhöhlen. Der re. Nervus abducens trat in eine Tumorplatte hinein, die sich zwischen Knochen und Dura gegen die Pars basilaris des Hinterhauptbeins erstreckte. Beide Sinus cavernosi waren vom Tumor erfüllt. Deutlich ausgeweitete Seitenventrikel. 3. Ventrikel, Foramina Monroi und Aqueducutus Sylvii.
Im rechten Leberlappen vier supcapsulär gelegene kirschgroße Knoten mit metastasenähnlichen Aussehen.

Mikroskopische Untersuchung

1. Tumorgewebe

1.1. Histologie: "Spärlich entwickeltes Stroma, das von dünnwandigen Gefäßen dargestellt wird. Das Bindegewebe ist auf die Wand derselben beschränkt. Nur vereinzelt sieht man Andeutung eines albeolären Baues, im allgemeinen bildet die Geschwulst eine mehr einheitliche, im epithelialen Verband liegende Zellmasse".

1.2. Zytologie:

1.2.1. Zellgröße: Beträchtliche Schwankungen, siehe Abb.
1.2.2. Zellform: a) Zellen ähnlich deren des Hauptzellenadenoms vom jugendlichen plasmareichen Zelltypus.
b) Zellen ohne jegliche Ähnlichkeit mit den normalen Hypophysenzellen.
c) Riesenzellen.
1.2.3. Zellkern: a) Wie bei 1.2.2.a.: Oval, chromatinarm.
b) Wie bei 1.2.2.c.: Mehrkernigkeit.
1.2.4. Zytoplasma:
a) Wie bei 1.2.2.a.: Unscharf begrenzter Zelleib.
1.2.5. Färbeverhalten: Bei den Färbungen nach Giemsa, Malory und Heidenhain waren im Leib der Tumorzellen keine Granula darstellbar. Chromophob.
Reichlich Mitosen, davon öfters pathologisch

2. Metastasen

2.1. Histologie: Zahlreiche gröbere bindegewebige Septen, welche mehrfach Gallengänge und Gefäße enthalten, gelegentlich kleinzellig infiltriert sind und an denen schmale Streifen von Leberparenchym anliegen. Das eigentliche Geschwulstgewebe weist einen deutlich alveilären Bau auf. Die Wand dieser Alveolen ist von dünnen bindegewebigen Strängen gebildet, in welchen zahlreiche Kapillaren verlaufen.

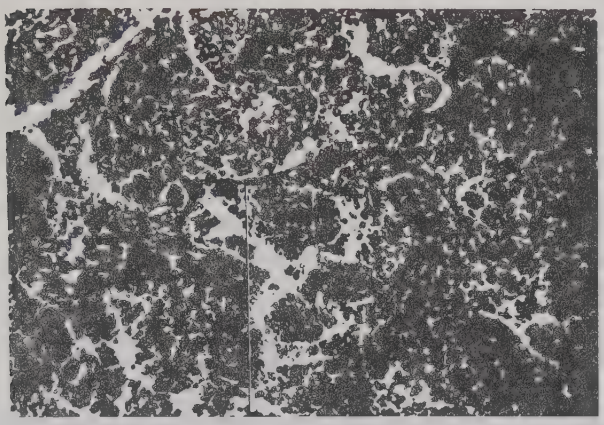
2.1. Zytologie: Die Zellen und die Kerne zeigen eine starke Polymorphie und Unruhe. Das Protoplasma schließt keine chromaphinen Granula ein. Ebenfalls reichlich Mitosen. Insgesamt derselbe Aufbau wie der des Primärtumors.

Diagnose: Solider Krebs der Hypophyse mit Lebermetastasen.

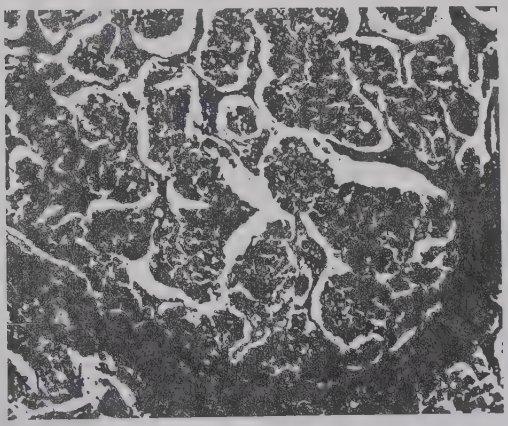
Diskussion:

Histologisch Primärtumor und Metastase epithelial gebaut. Zytologisch anaplastisch polymorph, chromophob, infiltratives Wachstum in beiden Sinus cavernosi. Endokrin inaktiv, 2-jähriger Verlauf. Metastasen.
Die Darlegung des malignen Hypophysentumors ist vom Verfasser sehr eindeutig und plastisch dokumentiert worden. Für ihn gilt als sicheres Zeichen der Bösartigkeit in erster Linie das infiltrative Einwuchern in die Umgebung mit einem echten aggressiv-destruierenden Wachstum. Somit erklärt er die Entstehung der hämatogenen Metastasierung. Dabei wird eine retrograde Geschwulstembolie in die Lebervenen von ihm angenommen, da keine Lungenmetastasen gefunden wurden. Ein "solider Krebs" ist für ihn die Geschwulst ohne erkennbaren alveolären histologischen Aufbau. Sollte er vorhanden sein, spricht er von einem "soliden alveolären Karzinom". Geroulanos sieht den Fall Köhlmeier als den ersten sicheren Fall an, der in Europa publiziert wurde. Zülch 1956 hingegen, ist nicht davon überzeugt, daß es sich um einen primären Hypophysentumor gehandelt hat (1965, S. 535).

Abbildungen von Fall 10 (Köhlmeier, W./1944)



"Abb.1.Vergr.85.H.E.Primärtumor.a spärliches Stroma. (Schlechte Abbildung)"



"Abb.2.Vergr.70.H.E.Lebermetastase. a bindegewebige Septen, b Streifen von Leberparenchym. (Schlechte Abbildung)"

Fall 11 beschrieben von Forbes, W. (1947)

Es handelt sich um eine 43-jährige Frau, die im April 1944 zum ersten Mal im Krankenhaus aufgenommen wurde. Seit 3 - 4 Jahren Hyperpigmentierung der Haut. Seit 1 1/2 Jahren Gewichtszunahme. Bei der Untersuchung war eine intensive dunkelrote Verfärbung des Gesichtes auffällig. Blutdruck 230/130 mm Hg. Die Röntgenuntersuchung der Sella war unauffällig. Dott N. M. stellte im November 1944 die Diagnose Cushing-Syndrom. Eine Radiatio der Hypophyse wurde daraufhin vorgenommen, die eine geringe Besserung erzielte. Bei der Wiederaufnahme im September 1945 wurde auf Grund hormoneller Untersuchungen im Urin und einer röntgenologisch festgestellten Errosion des Dorsum sellae turcicae, ohne sichere Vergrößerung der Hypophysengrube, die Diagnose basophiles Hypophysenadenom gestellt. Daraufhin wurde eine Implantation von radioaktiven Material vorgenommen. Das dabei entnommene Hypophysengewebe war nekrotisch. Dies wurde als Folgeerscheinung der Bestrahlung betrachtet. Kein Hinweis auf ein großes Adenom. Wiederaufnahme im Januar 1946 wegen Atemnot, Schwellung der Beine und verstärkter Hautpigmentierung. Eine kongestive Herzerkrankung mit einer fokalen Hirnstammläsion auf Grund einer hypertensiven Krise wurde damals diagnostiziert. Es wurde die Vermutung angestellt, daß es sich um ein Arrhenoblastom des Ovars handeln könnte, als Alternative zur Diagnose einer hypophysären oder suprarenalen Läsion.
In der folgenden Zeit verschlechterte sich ihr Zustand zusehends, sie wurde apatisch, verlor ihre intelektuellen Fähigkeiten und verstarb im Februar 1946.
Sektion: In der Hypophyse befand sich eine leicht gelappte Masse, die die Sella erweitert hatte und das Chiasma etwas nach oben verlegte. Die Tumormasse haftete an den Knochen der Hypophysenwände und erweckte den Eindruck einer Infiltration, was sich histologisch bestätigen ließ. Die Nebennieren zeigten eine Hypertrophie. Die Ovarien waren unauffällig. Die Leber war von kleinen metastatischen Knoten befallen.

Mikroskopische Untersuchung

1. Tumorgewebe

1.1. Histologie: Die Neoplasie bestand aus drei unterschiedlichen Teilen. Einer lag suprasellär, der andere unterhalb davon und der dritte lateral des ersten. In dem unteren Teil konnte man Nekrosen erkennen. Die drei Teile waren mit dichtem fibrösen Gewebe voneinander getrennt.

1.2. Zytologie:

1.2.1. Zellgröße: a) Eine Größe bei der beherrschenden Zellform.
b) Riesenzellen, 4 - 5 x größer als die oben genannten.
c) Riesenzellen, 2 x größer als die oben genannten.

1.2.2. Zellform: Rund oder oval.
Riesenzellen nicht beschrieben.

1.2.3. Zellkern: Bei 1.2.1.a.runder Kern mit deutlicher Kernmembran. Chromatin entweder in Form eines feinen retikulären Netzes oder aggregiert. Auftreten von hellrosa gefärbten Nucleolie. Manchmal Vorkommen eines verdoppelten Nucleolus.
b) Bei 1.2.1.b.vielfältige Kernstruktur oder einfache mit relativ viel Chromatin.
c) Bei 1.2.1.c. ähnlich den unter 1.2.3.a. beschriebenen.

1.2.4. Zellplasma: In den meisten Zellen granulaarmes Zytoplasma.

1.2.5. Färbeverhalten: Die meisten Zellen ließen sich uniform graugrün anfärben, ähnlich den granulalosen chromophoben Zellen des HVL. In zwei Tumorarealen konnte man kleine Zellgruppen erkennen, deren Zytoplasma eosinophile Granula einschloß. Basophile Zellen wurden nicht beschrieben.

Im restlichen Teil des normalen Hy-Gewebes ließen sich alle drei Zelltypen gut unterscheiden. In manchen basophilen Zellen waren die nach Crooke beschriebenen hyalinen Körperchen zu sehen.

2. Metastasen

2.1. Histologie: Ähnlich dem Primärtumor.
2.2. Zytologie: Zellaufbau gleich dem des Primärtumors, doch Vorhandensein von granulärem Zytoplasma. Dieses ließ sich mit Eosin und Pyrrol-Blau stark eosinophil anfärben. Beim geringsten Teil der Zellen liessen sich die Granula purpurrot färben, die als inkomplatte Formen von wahren eosinophilen Granula angesehen wurden. Im allgemeinen waren die Zellen ähnlich denen, die bei eosinophilen Adenomen der Hypophyse vorkommen. Basophile Zellen fehlten vollkommen. Chromophobe Zellen waren vereinzelt vorhanden.

Diagnose:Primäres Karzinom der Hypophyse mit Lebermetastasen.

Diskussion:

Histologisch undifferenziert, Primärtumor chromophob, Metastasen eosinophil, zytologisch"hohe" Differenzierung

neben Zellpolymorphie. Wenig Mitosen. Infiltratives Wachstum. Cushing-Syndrom. Rascher Verlauf. Lebermetastasen.

Forbes führt folgende Punkte der Beweisführung auf:
- Ein Hypophyentumor war verantwortlich für das Cushing-Syndrom.
- Bei der Sektion konnte außer dem Hy-Tumor und den Lebermetastasen kein anderes neoplastisches Gewebe gefunden werden.
- Die histologische Untersuchung des Hy-Tumors wies ihn als chromophobes Karzinom des Vorderlappens aus, obwohl ein paar Zellen eosinophil waren.
- Die Leberknoten zeigten einen dem Primärtumor ähnlichen Aufbau, lediglich unterschieden sie sich durch die eosinophilen Granula im Zytoplasma.
- Die Zellen des Hy-Tumors und des Leberknotens waren denen eines primären Leberkarzinoms unähnlich.

Der Autor erklärt sich die chromophilen Zellen in den Metastasen gegenüber den chromophoben im Primärtumor folgendermaßen: Chromophobe Zellen sind die Vorstufen der chromophilen, sie erwerben Granula und entwickeln sich in einer der chromophilen Typen. Infolgedessen sind die eosinophilen Zellen der Metastasen Abkämmlinge der chromophoben malignen Zellen des Primärtumors. Dies wird durch das Vorhandensein eosinophiler Zellen im Primärtumor bestärkt.
Das Neoplasma habe sich bei schon länger bestehenden kleinen basophilen HVL-Adenom sekundär entwickelt. Inwieweit die Röntgentherapie ein begünstigender Faktor in dieser Entwicklung war ist nicht geklärt.

Fall 12 beschrieben von Feiring et al. (1953)

Ein 25-jähriger Mann kam im Mai 1949 in die Klinik und klagte über Diplopie und Sterilität. Die im Dezember aufgetretene Appetitlosigkeit, Verlust der Körperbehaarung und rasche Ermüdbarkeit wurden über eine Hepatitis beschrieben. Ejakulationsstörung mit folgendem Potenzverlust traten 1948 hinzu. Anfang 1949 Diplopie auf Grund einer Parese des recten Rectus externus.
Befund: Feminine Körperbehaarung. Parese des rechten Musculus rectus externus, rechte Pupille leicht blaß. Fraglicher Visusverlust an den temporalen Feldern beiderseits. Die Röntgenuntersuchung der Sella zeigte sie erweitert, sowie deren Boden, das Dorsum sellae und der Processus slinoideus posterior hingegen waren atrophisch. Daraufhin wurde ein Hypophysentumor diagnostiziert. Eine Radiatio erbrachte eine Visusverbesserung und eine Aufhebung der Diplopie. Im November 1949 traten Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Nausea, Erbrechen und Fieber auf. Diese Symptome klangen wieder ab, jedoch begleiteten den Patienten eine Anorexie und Müdigkeit bis zur Aufnahme im November 1949. Ein Jahr lang war der Patient beschwerdefrei. Er klagte lediglich über herabgesetzte Potenz. Im Februar 1951 Wiederauftreten der Diplopie und Visusverschlechterung am linken Auge. Eine bitemporale Hemianopsie wurde festgestellt, begleitet von einer leichten Parese des Musculus rectus rechts. Trotz Strahlentherapie verschlechterte sich sein Visus weiterhin. Im März 1951 wurde er wieder stationär aufgenommen. Bei der Transfrontalen Kraniotomie wurde ein intrakapsulärer Tumor entfernt. Der Tumor reichte bis hinter das Chiasma und die Nervi optici. 36 Stunden postoperativ fiel der Patient ins Koma. Eine Revision des Operationsgebietes wurde vorgenommen. Da keine Blutung feststellbar war, nahm man an, daß die Beschwerden vom Hypothalamus ausgingen. Bei der Entlassung im April 1951 war nur noch das rechte nasale Visusfeld intakt. Eine Erblindung, eine Parese des rechten Musculus rectus externus und eine Lidptosis rechts brachten den Patienten im August 1951 erneut ins Krankenhaus. Die Strahlentherapie erbrachte keine Besserung.
Der Patient wurde komatös,zudem trat ein Spontanpneumothorax auf. Er verstarb im November 1951. Sektion: Arrosion des rechten Keilbeinflügels, Fehlen des rechten Processus slinoidei posterior und anterior. Ein 9x5x3,5 cm großer Tumor mit weichem rotem Zentrum und einem 4-6 cm dicken harten, dunkelroten Rand, befand sich zwischen den Hemisphären an der medialen Seite der Temprallappen. Er wuchs bis zum Cyrus rectus des Frontallappens nach oben. Nach hinten erreichte er die Brücke und komprimierte sie. Hämorrhagien wurden in beiden hinteren Segmenten die Cyri recti beobachtet. Im Hirnstamm wurden petechiale Blutungen beschrieben.

Mikroskopische Untersuchung

1. Operationspräparat
1.1 Histologie: Es wurden in Bändern und Gruppen angeordnete polygonale Zellen beobachtet, die in einem eosinophil gefärbten bindegewebigen Stroma lagen. Erweiterte Blutgefäße sowie Infarktbezirke wurden beschrieben

1.2 Zytologie: 1.2.1 Zellgröße: Variabel
1.2.2 Zellform;a) Polymorphe kleine Zellen
b) Riesenzellen
1.2.3 Zellkern;a) Zellen mit Verschmelzung der Kerne und Nukleolen. Zellen mit Chromatin, das in Granula feinen

Stroma oder Klumpen auftrat.
c) Die Riesenzellen besaßen mehrere Kerne.
1.2.4 Zytoplasma: Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns. Plasma war granulareic
1.2.5 Färbeverhalten; Eosinophil.
Bei vielen Zellen Mitosen.

Diagnose: Hypophysenkarzinom.

Diskussion: s.o.

Fall 13 beschrieben von Feirung, E.H. et.al. (1953)

Eine 32-jährige Frau kam im Oktober 1943 zur Untersuchung und klagte über eine seit vier Monaten bestehende Visusverschlechterung, über eine vor 10 Monaten aufgetretene Amenorrhoe und über eine Gewichtszunahme von 30 Pfund seit dem Erscheinen der Symptome. Bei der Röntgenuntersuchung wurde eine erweiterte Selle festgestellt, zudem waren die Processus slinoidei anterior und posterior atrophisch. Daraufhin wurde ein Hypophysentumor diagnostiziert. Die durchgeführte Radiatio war ineffektiv.
Befund: Geringgradige Fettsucht, herabgesetzter Visus und bitemporale Hemianopsie. Bei der im Dezember 1943 durchgeführten Krani tomie wurde ein intrakapsulärer Tumor der Hypophyse entfernt. Seine Farbe war graurosa undseine Konsistenz weich. Histologisch ergab der Befund ein chromophobes Adenom. Zwei Wochen postoperativ verbesserte sich der Visus, das Gesichtsfeld vergrösserte sich. Nach der angewendeten Bestrahlung kam es zum Stillstand der Kopfschmerzen, das Gewicht normalisierte sich und die Menstru ation stellte sich wieder ein. Sie wurde zweimal schwanger. Die erst Schwangerschaft endete mit einer Fehlgeburt, bei der anderen gebar sie ein gesundes Kind im Juli 1945. Während der letzten Monate der zweiten Schwangerschaft litt sie unter einer Visusverschlechterung, welche in der postportalen Zeit noch zunahm. Nach wiederholten Bestrahlungen, die keine Besserung erzielten, wurde die Patientin wieder aufgenommen. Befund: Bitemporale Hemianopsie, Erblassung beider Papillen, Schädelröntgen: Sella vergrößert und aufgelockert. Zweite Operation im Mai 1946. Der rechte Keilbeinflügel war deutlich dekalzifiziert. Es wurde ein 1,5x2 cm großer Tumor entfernt, der zwischen den Schenkeln des Chiasma opticum und der vorderen Schädelgrube lag. Ein 1x2 cm großer intrasellär gelegener Tumorteil wurde ebenfalls soweit als möglich entfernt.
Postoperativ konnte keine deutliche Besserung verzeichnet werden. Wiederholung der Strahlentherapie. Ein Jahr lang litt die Patientin unter keinerlei Beschwerden nur stellte sich keine Menstruation ein. Im Juni 1947 Visusverschlechterung und Gewichtszunahme. Bestrahlung der Hypophyse ohne Erfolg. Im September 1947 erneut stationäre Behandlung. Beginn einer Symptomatik, die zum Krankheitsbild des Cushing-Syndroms gehörte. Sie bot im März 1948 das volle Bild des Cushing-Syndroms. Sie wurde weiterhin bestrahlt und starb plötzlich im Januar 1949 an einem rupturierten Aneurysma der Bauchaorta.
Sektion: In der Hypophysengegend wurde ein 5x2, 5x2,5 cm großer Tumor festgestellt. Seine vordere Hälfte drängte sich in den rechten Frontallappen hinein, während er nach hinten in den Sinus sphenoidalis invasiv wuchs. Der dorsale Teil des Tumors war vom verdrängten Diaphragma der Sella turcica bedeckt. Beide

Nervi optici waren komprimiert, wobei der rechte in seinem Durchmesser stark reduziert war. Das Chiasma optici und die Arteria communicans anterior wurden vom Tumor plattgedrückt. Der rechte Tractus opticus erschien verglichen mit dem linken atrophisch. Das Tuber cinereum war nach rechts obenhin verdrängt. In der vorderen Schädelgrube konnten drei kleine im Durchmesser 1 cm große irreguläre Knoten beschrieben werden. Sie waren vom Primärtumor unabhängig und hafteten fest an der Dura. Der Tumor war bei der Sektion in seinem hinteren Anteil hämorrhagisch und granulär, in seinem mittleren Teil einen Adenom ähnlich und in seinem vorderen Teil fleischig, weiß, mit karzinomatösem Aussehen. Bei den Serienschnitten konnten Reste des HVL und HHL entdeckt werden.

Mikroskopische Untersuchung

1. Operationspräparat

1.1. Histologie: In Flächen und Strängen angeordnete verschieden lange spindelige und flächenhafte Zellen, getrennt durch dünne bindegewebige Septen, die viele dünnwandige Blutgefäße beinhalteten. Auftreten von hyalinen Fibrosen.
1.2. Zytologie:
1.2.1 Zellgröße: Variabel
1.2.2 Zellform: a) In manchen Arealen flächenhaft uniform.
b) In anderen Zellpolymorphie.
1.2.3 Zellkern: a) Bei 1.2.2.a stark gefärbte runde Kerne.
b) Bei 1.2.2.b runde, ovale, spindelförmige und verzerrte pyknotische Kerne.
c) Riesenkerne.
1.2.4 Zellplasma: a) Bei 1.2.2.a helles granuläres Zytoplasma.
b) Bei 1.2.2.b undeutliche Zellgrenzen, häufig Vakuolen.
1.2.5 Färbeverhalten: a) Bei 1.2.2.a blasses Zytoplasma.
b) Bei 1.2.2.b stark azidophil.
Bei den Färbungen nach Mallory und Masson konnten keine spezifische Granula festgestellt werden.
Mitosen spärlich vorhanden.

2. Sektionspräparat

2.1 Histologie: Ähnlich dem Operationspräparat. Allerdings wurden mehr Bindegewebe sowie manche nekrotischen Herde vorgefunden. Der Tumor bestand aus einer dichtgepackten Zellmasse, die keine klaren Grenzen aufwies. Andeutungsweise alveoläre Formationen.
2.2 Zytologie:
2.2.1 Zellgröße: Variabel.
2.2.2 Zellform: a) Die meisten Zellen waren flächenhaft.
b) Spindelörmige Zellen.
2.2.3 Zellkern: Variationen in Größe und Form, bei manchen Zellen 2-3 Kerne.
2.2.4 Zellplasma: Agran-lär.
2.2.5 Förbeverhalten: Chromophob.
Mitosen in geringer Zahl vorhanden.
In den basophilen Zellen des HVL-Restgewebes befanden sich hyaline Veränderungen nach Crooke.

Diagnose: Hypophysenkarzinom.

Fall 14 beschrieben von Feiring,E.H. et.al.(1953)

Es handelt sich um eine 48-jährige Frau, die bei der Untersuchung im Januar 1972 über seit sechs Monaten bestehende Kopfschmerzen klagte. Vor 6 Jahren allmähliches Auftreten einer Amenorrhoe nach der Geburt eines Kindes.
Befund: Fettleibige Frau, bitemporale Hemianopsie rechts stärker als links. Die Röntgenaufnahme des Schädels zeigte eine erweiterte Sella mit Erosion des Processus slinoidei posterior. Die Diagnose Hypophysentumor wurde gestellt und eine Bestrahlung des Organs vorgenommen. Daraufhin trat eine Besserung ein. Fortschreitender Visusverlust führten die Patientin im Juni 1945 erneut ins Krankenhaus. Ihre Persönlichkeit veränderte sich im Sinne einer ausgeprägten Apathie. Im Oktober 1946 Amaurose rechts und weiterer VIsusverlust links. Es folgte eine Strahlentherapie. Bei der Wiederaufnahme im Oktober 1948 traten Gedächtnisstörungen und Desorientierung in den Vordergrund. Schmale reaktionslose Pupillen, beiderseitige Optikusatrophie.Röntgenuntersuchungen der Sella zeigten eine enorme Erweiterung, eine Depression des Bodens und Destruktion des Dorsum sellae und eine der Processus slinoidei posterior. Bei der im Oktober 1948 durchgeführten Kraniotomie wurde ein zum Teil zystischer Tumor, der außerhalb der Sella wuchs und den rechten Nervus opticus verdrängte, aus seiner Kapsel entfernt. Postoperativ verbesserte sich der Zustand der Patientin, lediglich ein generalisierter Krampfanfall war zu vermerken. Später verschlechterte sich der Zustand der Patientin wieder. Im November 1948 wurde eine Revision des Operationsgebietes vorgenommen, wobei eine Blutung gestillt und eine rechtsfrontale Lobektomie stattfand. Während der Lobektomie wurde eine Ausbreitung des Tumors in den rechten Frontallappen entdeckt und ein großer Tumorteil konnte entfernt werden. Postoperativ blieb die Patientin stuporös. Sie hatte außerdem hohes Fieber, wiederholtes Erbrechen und bekam Diarrhoe. Sie starb 21 Tage nach der zweiten Operation.
Sektion: Eine große, gelappte, fleischige, graue Tumormasse erstreckte sich zwischen der Pons der Temporallappen und der Commissura anterior. Die rechte Arteria cerebri anterior wurde von der Tumormasse, die zwischen ihr und der rechten Arteria carotis interna lag, verdrängt. Der Tumor wuchs in den dritten Ventrikel hinein. Das Chiasma opticum und der Nervus opticus konnten nicht identifiziert werden. Der linke Nervus opticus erschien stark druckatrophisch. Zystische, gelatinartige und fleischige Tumorbezirke konnten makroskopisch unterschieden werden.

Mikroskopische Untersuchung

1. Präparat der ersten Operation

1.1. Histologie: Schmale Zellnester umgeben vom fibrovaskulärem Bindegewebe. Keine ausgeprägte Zellarchitektur.
1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: Keine Angaben.
1.2.2. Zellform: Keine Angaben.
1.2.3. Zellkern: Kleine, runde oder ovale dunkle Kerne. Bei Manchen Zellen 2-3 Kerne.
1.2.4. Zytoplasma: Granulate konnten nicht festgestellt werden.
1.2.5. Färbeverhalten: Das Zytoplasma ließ sich leicht eosinophil anfärben.
Wenig Mitosen. Das Vorhandensein von reichlichem Bindegewebe wurde der Strahlentherapie zugeschrieben.

2. Präparat der zweiten Operation

2.Präparat der zweiten Operation

2.1 Histologie: Der größte Teil des Gewebes war nekrotisch und beinhaltete polymorphkernige Leukozyten und Makrophagen. Viele thrombosierte Gefäße sowie Hämorrhagien konnten festgestellt werden. Tumorzellinseln lagen inmitten der nekrotischen Areale.
2.2 Zytologie:
2.2.1 Zellgröße: Keine Angaben
2.2.2 Zellform: Viele von den Zellen waren pyknotisch oder zeigter Kariorrhexis.
2.2.3 Zellkern: Ovale, vesikulahaltige Kerne. Mehrkernige Zellen.
2.2.4 Zellplasma: Kern-Plasma-Relation zugunsten der Kerne.

Diagnose: Tumor mit strahlenbedingten Veränderungen.

3.Sektionspräparat

3.1 Histologie: Man konnte zwei sich voneinander abhebende Erscheinungsbilder differenzieren. Der eine äußere Teil bestand aus Zellen, die von bindegewebigen Septen mit pigmentbeladenen Makrophagen, getrennt wurde. Der andere zentrale Teil des Tumors zeigte eine in der Größe und in der Form der Zellen, die häufig verlängert waren. Die Zellen bildeten mehre re durchflochtene Bänder.
3.2 Zytologie:
3.2.1 Zellgröße: a) Zellen des äußeren Abschnitts variabel.
b) Zellen des zentralen Abschnitts variabel.
3.2.2 Zellform: a) Bei 3.2.1.a oval, pleomorph.
b) Bei 3.2.1.b ausgeprägte Zellpolymorphie. Bizarre Zellen.
3.2.3 Zellkern: a) Bei 3.2.1.a Zellen mit zwei oder mehr Kerne. Kernpolymorphie und Mitosen waren überaus ausgeprägter vergichen mit den chromophoben Adenomen.
b) Bei 3.2.1.b Mitosenreichtum.
3.2.4 Zellplasma: a) Bei 3.2.1.a vesikulahaltig, fehlen von Granula
3.2.5 Färbeverhalten: Chromophob. Retikulin konnte nach der Färbemethode von Wilder in beiden Teilen nachgewieden werden.

Diagnose: Gemischter Tumor der Hypophyse, Karzinom (zentral) und Sarkom (peripher).

Diskussion:

Fall 12:
Histologisch undifferenziert chromophob, zytologisch anaplastisch, keine deutliche Zeichen der Invasion, ausgeprägte klinische Symptomatik, keine endokrinologische Symptome, schneller Verlauf, keine Metastasen.

Fall 13:

Histologisch undifferenziert chromophob, zytologisch anaplastisch invasives Wachstum. Cushing-Syndrom, Amenorrhoe, intrakranielle Metastasen.

Fall 14:

Histologisch undifferenziert chromophob, zytologisch anaplastisch kein invasives Wachstum, ausgeprägte klinische Symptomatik, keine endokrinologischen Symptome, schneller Verlauf, keine Metastasen.

Die Autoren halten ihre Diagnosen aus folgenden Überlegungen verifiziert:
Spezifische Zellgranula wurden in keinem der Fälle nachgewiesen; die histologischen Charakteristika unterschieden sich von denen der chromophoben Adenome. Charakteristisch für die malignen Geschwülste waren ein undifferenziertes histologisches Bild. Mitosenreichtum und vielkörnige Zellen mit Zellpolymorphie.
Metastasen wurden nur beim Fall 13 beschrieben, der auch ein typisches Cushing-Syndrom anbot. Die in den anderen Fällen beschriebene klinische Symptomatik war ausgeprägt.
Röntgenologisch war kein sicherer Hinweis auf Malignität der Tumore gegeben. Die Tumore waren relativ strahlenresistent. Die Überlebenszeit nach der Operation betrug 1,8 und 61 Monate; die Krankheitsdauer betrug 6,6 und 7 Jahre.
Die klinischen Erscheinungen eines Hypophysenkarzinoms sind für die Autoren das rasche Wachstum und die Therapieresistenz gegenüber der Strahlentherapie.

Fall 15 beschrieben bei Sheldon, W.H. et al. (1954)

Bei der 25-jährigen Patientin begann das Leiden einige Monate nach einer komplikationslosen Geburt mit Kopfschmerzen. 6 Monate nach der Entbindung sistierte die Menstruation. Skotome, Nausea und Schwindel traten hinzu. Anschließen entwickelte sich das Bild eines Cushing-Syndroms mit seinen klassischen Symptomen: Mondgesicht, Fettsucht, Hirsutismus, Striae abdominalis, Hochdruck, Diabetes, Amenorrhoe, Osteporose und verzögerte Wundheilung. Nach 2 Jahren verstarb die Patientin.
Sektion: Normalgroße, aber durch den Tumor zersetzte Hypophyse. Die Geschwulst war in beide Ganglia Gasseri und in das Os sphenoidale eingebrochen. In der Leber konnten 8 kirschgroße Metastasen festgestellt werden.

Mikroskopische Untersuchung

1. Tumorgewebe

1.1. Histologie:
Der Tumor bestand aus epithelialen soliden Zellsträngen und Nestern. Invasives Wachstum in beiden Ganglien Gasseri, in Venen, die die Adventitia der Karotiden, in das Os sphenoidale.

1.2. Zytologie:

1.2.1. Zellgröße: Uniform.
1.2.2. Zellform: a) Säulenförmige Zellen in den Blutgefäßen in der Peripherie des Tumors.
b) Polyedrisch im Zentrum.
1.2.3. Zellkern: Oval, leicht pleomorph. Sie beinh alteten einen einzelnen Nucleolus. Die Verteilung und die Menge des Chromatins zeigte eine geringe Variation.
Mitosen in kleinem Ausmaß.
1.2.4. Zytoplasma: Granulahaltig.
1.2.5. Färbeverhalten: Basophil nach der Färbung nach Mollory-Anilin, blau. Bei der Tichromenen PAS-Methode von Pearse dunkelrote Färbung des Zytoplasmas.
Diese Färbereaktionen wurden bei den meisten säulenförmigen und bei vielen polyedrischen Zellen beobachtet. Die restlichen Zellen ließen nach Mollory signalblaues Zytoplasma mit manchen blauen Granula und nach der PAS-Methode oranges Zytoplasma mit dunkelroter Granula erkennen. Zahlreiche basophilde Zellen mit hyalinen Veränderungen nach Crooke in den Restgeweben des HVL.

2. Metastasen

Sie zeigten einen ähnlichen Aufbau.

Diagnose: Basophiles Karzinom der Adenohypophyse mit Lebermetastasen.

Diskussion:

Histologisch undifferenziert, zytologisch zelldicht, basophile Granula, reguläre Zellkerne. Wenig Mitosen, invasives Wachstum, Cushing-Syndrom. Rapider Verlauf, Lebermetastasen.

Fall 16 beschrieben bei Fasske, E. (1958)

Es handelt sich um ein 17 Monate altes, 2 Monate vor dem Termin geborenes, seit der Geburt schon dystropfes weibliches Kind. Schon bei der Geburt war es asphyktisch, schlief ständig und trank nicht. Eine Gewichtszunahme konnte mit konzentrierter Nahrung erzielt werden. Ein Jahr später wurde das Kind in bewußtlosen Zustand in der Klinik aufgenommen.
Befund: Temperatur 40,2 ^{o}C, vertiefte Atmung, ulceröse Intertrigo im Genitalbereich, verminderter Hautturgor, fleckiges Exanthem im Bereich der vorderen und hinteren Brustpartien. Liquor 191 Zellen, Eiweiß schwach pos. Glukose 61 mg%, Blutzucker 55 mg%.
Unter Berücksichtigung der Masernanamnese in der Familie wurde eine "Masernenzephalitis" diagnostiziert. 2 Std. nach der Aufnahme entwickelte das Kind generalisierte tonisch-klonische Krämpfe und verstarb 1 Std. später an Herz-Kreislaufversagen.
Sektion: Kirschgroßer Tumor in der Hypophysengegend mit Verdrängung der atrophischen N.optici im Chiasmabereich und unscharf abgrenzbarem Einwachsen in das Zwischenhirn. In der Hirnbasis im Kleinhirn-Medulla-Bereich grauweiße Verdickungen der Leptomeninx. Die Sella turcica war stark ausgeweitet und abgeflacht.
Das Tumorgewebe war bei der Zerlegung grauweiß, die Hypophyse nicht mehr abzugrenzen.

Mikroskopische Untersuchung

1. Tumorgewebe

Invasives Wachstum ins Zwischenhirn; keine Kapsel.

1.1. Histologie: Dichtes Zellbild ohne bes. architektonischen Aufbau. Spärliches Bindegewebe in dem sich Blutgefäße mit weiten Lumen befinden.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: Verschiedene Größen.
1.2.2. Zellform: Verschiedene Forman.
1.2.3. Zellplasma: Reichlich vorhanden.
1.2.4. Zellkern: Groß, rund oder oval. Wechselnder Chromatingehalt.
Zahlreiche, mitunter pathologische Mitosen.

2. Metastasen

2.1. Histologie: Das Wachstum der Geschwulst blieb auf die weichen Hirnhäute begrenzt. Der histolog. und zytologische Aufbau der Knoten war ähnlich dem der Primärgeschwulst.

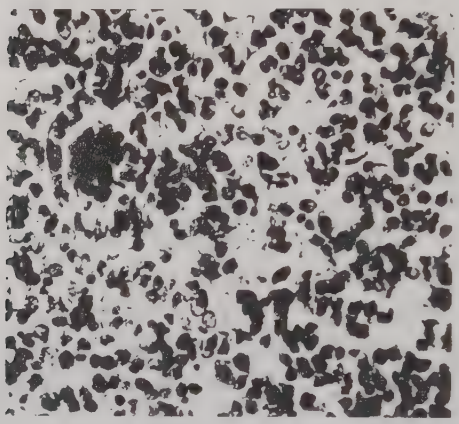
Diagnose: Primär maligner Hypophysentumor mit intrakraniellen Metastasen.

Diskussion:

Histologisch undifferenziert, zytologisch anaplastisch, Mitosenreichtum, darunter pathologische Mitosen. Invasives Wachstum. Rapider Verlauf. Metastasen in der basalen Leptomeninx. Metastasen auf dem Liquorweg. Der Autor vertritt die Ansicht, daß es sich um einen primär bösartigen, dysontogenentischen, vom Zellmaterial der Rathkeschen Tasche ausgehenden epithelialen Tumor gehandelt habe, wobei der Beginn des Geschwulstwachstums möglicherweise schon pränatal vorausgegangen sei.

Jedoch ist die Herkunft der Geschwulst unklar, fest steht nur, daß sie maligne ist. In diesem Fall kann es sich auch um ein Medulloblastom oder Pineoblastom handeln.

Abbildung von Fall 16 (Fasske,E. /1958)



"Abb.2. Ausschnitt aus dem Hypophysentumor. Starke Zellpolymorphie. Wechselnder Chromatingehalt der Zellkerne. Färbung Hämalaun-Eosin. Vergr. 250X."

Fall 17 beschrieben bei Moberg, A. (1959)

Es handelt sich um einen 75-jährigen Mann, der plötzlich kollabiert war. Er wurde mit der Diagnose Commotio cerebri ins Krankenhaus eingewiesen, wo er 9 Tage später starb. Klinisch oder endokrinologische Störungen wurden nicht festgestellt.
Sektion: Kirschgroßer Hypophysentumor, der im Zentrum hämorrhagisch war. Das Chiasma war vom Tumor geringgradig auseinandergedrängt. Ein invasives Wachstum des Tumors in die Umgebung der Sella konnte nicht festgestellt werden. Dagegen wuchs er in den HVL infiltrativ. Es konnte nur eine Metastase im Myokard, an der Spitze der linken Herzkammer gefunden werden.

Mikroskopische Untersuchung

Primärtumor und Metastasen wiesen das gleich pathomorphologische Bild auf, das dem eines chromophoben Hypophysentumors ähnelte.

1.1. Histologie: Undifferenziert. Hier und da gruppierten sich Zelleinheiten um die Blutgefäße.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: a) Kleine und
b) etwas größere Zellen.
1.2.2. Zellform: a) Bei 1.2.1.a. rund und oval.
b) Bei 1.2.1.b. länglich.
1.2.3. Zellkern: a) Bei 1.2.1.a. zentraler Kern.
b) Bei 1.2.1.b. bedeutend größerer Kern, reich an Chromatin.
1.2.4. Zytoplasma: a) Bei 1.2.1.a. reichlich, ohne Granula.
b) Bei 1.2.1.b. Kern-Plasma Relation zugunsten des Kerns.
Vereinzelt Mitosen.
1.2.5. Färbeverhalten: Chromophob. Hämatoxylin-Eosin. Azon nach Heidenhaim modifiziert bei Mallory. PAS.

Diagnose: Malignes chromophobes Adenom mit Metastasen im Myokard.

Diskussion:

Histologie undifferenziert. Zytologie keine starke Anaplasie, wenig Mitosen. Infiltration in die Neurohypophyse. Unauffällige Klinik. Metastase im Herz.
Für die Malignität des Tumors sprechen, so Moberg, folgende Tatsachen:

- Tumoren wurden in der Hypophyse und im Myokard beobachtet
- Die Tumoren zeigten das gleiche histolog. Bild

- Die Histologie ähnelt im Aufbau sehr dem der chromophoben Hypophysenadenome.

Fall 18 beschrieben von Haugen, H. N. und Löken, A. C. (1960)

Es handelt sich um eine 51-jährige Frau, die sich über seit Januar 1955 bestehende Polydipsie, Pigmentierung des Gesichts, des Nackens und des Abdomens, verstärkte Gesichtsbehaarung, Kopfschmerzen und Nausea beklagte . Einher gingen Apathie, muskuläre Schwäche und eine allgemeine Herabsetzung der intellektuallen Fähigkeiten. Ihre Menstruation sistierte 2 Jahre zuvor.
Befund im April 1956: Cushing- Syndrom.
Röntgenuntersuchung: Die Sella war erweitert und das Dorsum sellae osteoporotisch.
Klinische Diagnose: Cushing-Syndrom aufgrund eines Hypophysentumors.
Durchgeführt wurde eine Röntgenbestrahlung der Hypophyse, die nur einen kurzfristigen Rückgang der Muskelkraft und des Hirsuitismus erzielte. Ihr Zustand verschlechterte sich in den nächsten Monaten. Im Juni 1958 wurde eine Kraniotomie und eine Hypophysektomie vorgenommen. Dabei wurde ein kleiner Tumor über dem Diaphragma sellae gefunden. Nach Meinung des Neurochirurgen war die Hypophysektomie nicht komplett durchführbar. Postoperativ verschlechterte sich der Zustand der Pat., die dann im Oktober 1958 starb.

Sektion: Tumor, der invasiv in das Os sphenoidale wuchs und es dabei zerstörte, Ummauerung der inneren Karotiden beidseits. Bilaterale Hyperplasie der Nebennieren und Miliartuberkulose.

Mikroskopische Untersuchung

Das Operationspräparat wurde nicht beschrieben.

1. Tumorgewebe

1.1. Histologie:
Es traten in irregulären Knoten gruppierte Tumorzellen hervor. Manche Knoten bestanden aus hochdifferenzierten, meist chromophoben Zellen. Andere wiederum bestanden aus ineinander geflochtenen Strängen und Bändern von leicht vergrößerten und verlängerten Zellen mit runden, gleichförmigen Kernen.

Das histologische Bild des Tumors beherrschten hochanaplastische Zellen, die sich locker um die dünnen Gefäße mit wenig Bindegewebe anordneten.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: Variabel.
1.2.2. Zellform: a)Hochdifferenzierte chromophobe Zellen.
b)Längliche Zellen.
c)Anaplastische Zellen.
1.2.3. Zellkern: a)Bei 1.2.2.b. rund, regelmäßig.
b)Bei 1.2.2.c. groß und gelappt.
1.2.4. Zellplasma:
a)Bei 1.2.2.c. homogen oder vakuolenreich. Wenig Mitosen.
1.2.5. Färbeverhalten: Chromophob. Es wurden nur wenig Zellen entdeckt, die PAS positive Granula beinhalteten.

Diagnose: Karzinom der Hypophyse.

Diskussion:

Histologisch undifferenziert, chromophob, zytologisch starke Anaplasie; Invasion. Cushing-Syndrom; MSH-Sekretion, rascher Verlauf.
Die Autoren betrachten folgende Kriterien als wichtig, die zu einer Frühdiagnose eines Hy-Karzinoms herangezogen werden müssen:

- Sellaerweiterung als Folge eines großen Tumors, aber nicht als einzelnes Zeichen, da gutartige Tumoren genauso expansiv werden können.
- Radiatio ohne therapeut-schen Erfolg.
- Hautpigmentierung. MSH und ACTH produzierende maligne Tumorzellen.

(Siehe auch Nelson, der eine ACTH und MSH produzierendes chromophobes Hy-Adenom bei einem Pat. beschrieben hat.)

Fall 19 beschrieben bei Salassa, R. M. et al. (1959)

Der Fall betraf einen 42-jährigen Mann, der im Jahr vor der klinischen Untersuchung im August 1951 ein Cushing-Syndrom entwickelte. Röntgenologische Untersuchung: Erosion des Sellabodens und des Dorsums an der linken Seite, runder kalkhaltiger Schatten an der linken Seite. Die Untersuchung des Gesichtsfeldes ergab einen bogenförmigen Defekt links. Im Oktober 1951 wurde eine bilaterale totale Adrenalektomie (5,7, und 5,0 gr) durchgeführt. Juli 52 Auftreten einer abnormen Hautpigmentierung wie beim Morbus Addison. Im Juli 53 verstärkte sich diese und der Gesichtsfelddefekt nahm zu. Beginn von Ohrensausen und Kopfschmerzen. Im August 53 Durchführung einer Kraniotomie mit radikaler Resektion eines chromophoben Adenoms, das Calcium beinhaltete. Postoperativ besserte sich der Visus des Pat.. Jedoch 6 Mon. später erneute Visusverschlechterung und Parese, worauf der Pat. röntgenbestrahlt wurde. Eine vorübergehende Besserung des Visus dauerte bis Januar 1955. Daraufhin wurde eine Co^{60} Bestrahlung vorgenommen. Besserung der Gesichtfelddefekte für ca. 6 Monate. Danach Auftreten von ausgeprägter radikulären Symptomatik, Erbrechen, Gewichtsverlust. Der Pat. starb im September 1955.
Sektion: Maligner Hy-Tumor mit multiplen (bis 25 cm im Durchmesser) Leber- und Rückenmarksmetastasen. Der Primärtumor wuchs um die optischen Nerven und das Chiasma opticum und wuchs nach hinten in die hintere Schädelgrube.

Mikroskopische Untersuchung

Sie ergab einen histologisch hochmalignen Tumor, der chromophob war. Er wies eine ausgeprägte Polymorphie der Zellen und ihrer Kerne auf. Stellenweise traten mehrkernige Riesenzellen auf. Die Kerne waren sehr groß und häufig hyperchrom. Mitosenreich. Das Protoplasma enthielt wenige chromophobe Granula.

Diagnose: Maligner Hy-Tumor mit Rückenmarks und Lebermetastasen.

Diskussion:

Histologisch undifferenziert, chromophob. Zytologisch starke Anaplasie. Mitosenreich. Destruierendes Wachstum, Cushing-Syndrom. Hautpigmentierung und Visusdefekte. Kurzer (5 Jahre) Verlauf, Rückenmarks- und Lebermetastasen.
Geroulanos akzeptiert den Fall, trotz geringer path. anatomischer Angaben. Geringe therapeutische Wirkung der Bestrahlung und der Operation.

Fall 20 beschrieben bei Graf, G. J. (1962)

Es handelte sich um eine 7 1/2-jähriges Mädchen, das 3 Monate von der Krankenhausaufnahme im November 1956 an Polydipsie, Polyurie und Pollakisurie erkrankte. Außerdem beklagte sich das Mädchen über linksfrontale Kopfschmerzen. Kurz vor der Aufnahme Auftreten von Visusstörungen. Bei der Untersuchung konnten mit dem linken Auge Formen und Licht erkannt werden, beim rechten Auge Temporalfeldausfall. Die Papillen waren beiderseits unscharf begrenzt. Der Proteingehalt des Liquors war 62 mg%, Erythrozyten 107/mm^3.
Röntgenschädelaufnahme: Destruktion der Schädelbasis und augelockerte Processus slinoidei posteriores. Bei einer durchgeführten rechtsfrontalen Kraniotomie fand man im Bereich der Sella einen stark hamärrhagischen Tumor, der in die Dura mater zwischen den Nervi optici invasiv wuchs und sich lateral in die paraselläre Region ausbreitete. Der Tumor wurde soweit als möglich entfernt.
Am 7. postoperativen Tag traten Polydipsie und Polyurie auf, die mit Pitressin behandelt wurden. Fingerzählen war mit dem linken Auge möglich. Röntgenbestrahlung wurde angewendet. Im Januar 1957 trat ein großer konvulsiver Anfall auf. Bei der daraufhin folgenden zweiten klinischen Aufnahme beklagte sich das Kind über unbestimmte Abdominalschmerzen. Die Processus clinoidei post. erschienen auf der Schädelröntgenaufnahme als wiederhergestellt.
In der folgenden Zeit fand eine Gewichtszunahme statt. Der Gesichtsfelddefekt bestand nicht mehr. Die Abdominalschmerzen, begleitet von Kopfschmerzen und Erbrechen traten wiederholt auf. Die rechte Pupille erweiterte sich und wurde starr. Pathologische Reflexe und Hyperreflexe traten auf und die Patientin starb nach einer kurzdauernden Bewußtlosigkeit 7 Monate nach der Operation.
Sektion: Riesengroßer, bis zum Sagittalsinus reichender Tumor, der in diesen einbrach. Die Sella turcica erschien leer. Der Tumor wuchs in die umgebenden Menigen, sowie in die Dura mater unterhalb des Chiasma opticum invasiv. Lungen und Leber wiesen mehrere bis zu 1 cm große metastatische Knoten auf. Die perihilären und peripankreatischer Lymphknoten waren massiv vom Tumorgewebe infiltriert.

Mikroskopische Untersuchung

1. Tumorgewebe, Operationspräparat, Metastasen

1. Histologie: Der Primärtumor sowie die Metastasen bestanden aus einem tubulär gebauten epithelialen Tumorgewebe. Seine Zellen wiesen teils chromophobe, teils eosinophile Granula auf. Sie grenzten an die dünnwandigen Kapillaren an. In den Kapillaren waren Tumorzellen nachweisbar.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: Variabel.
1.2.2. Zellform: Variabel.
1.2.3. Zellkern: Kernpolymorphie, zahlreich.
1.2.4. Zytoplasma: Granulahaltig, Mitosen.
1.2.5. Färbeverhalten: HE. Teils chromophob, teils eosinophil.

Diagnose: Metastasierendes Hypophysenkarzinom.

Diskussion:

Histologisch tubulär, undifferenziert, teils chromophob, teils eosinophil. Zytologisch anaplastisch. Zahlreiche Mitosen. Infiltratives Wachstum, Metastasen in Lunge und Leber, in die perihilären Lymphknoten und in die peripankreatischen. Ausgeprägte klinische Symptomatik, Chiasma-Syndrom etc. Keine endokrinologischen Störungen.

Abbildung von Fall 20 (Graf,C. J. /1962)

"Fig 2. Highpower view of an area in the center of the tumor. Note hyperchromatism of several nuclei and cytoplasmic reticulum between nuclei of the tumor. Hematoxylin and eosin, X 392."

Fall 21 beschrieben bei Braun, W. (1962)

Es handelte sich um einen 49-jährigen Mann, der seit Oktober 1954 an zunehmend heftigen Kopfschmerzen und an Nachlassen von Libido und Potenz litt. 8 Wochen vor der Aufnahme Schleiersehen vor dem rechten Auge. Die Aufnahmeuntersuchung stellte eine rechtsseitige Abduzensparese und eine rechtsbetonte bitemporale Hemianopsie fest.
Die Schädelröntgenaufnahme zeigte eine starke Vergrösserung der Sella mit hochgradiger Destruktion des Sellabodens und des Dorsum sellae. Bei der im Juni 1955 durchgeführten rechtsseitigen frontalen osteoplastischen Kraniotomie wurde ein Hypophysentumor entfernt. Postoperativ wurde röntgenbestrahlt, jedoch entwickelte sich eine HVL-Insuffizienz die man mit einer hormonalen Substitutionstherapie behandelte.
Im Juni 1958 wurde der Patient erneut wegen starker Kopfschmerzen und Erbrechen aufgenommen.
Befund: Stark reduzierter AZ, dünne, trockene Haut, Verminderung der Sekundärbehaarung. Mimische Fazialisschwäche links, latente spastische Parese des linken Armes mit wahrscheinlicher Herabsetzung der Oberflächensensibilität. Linksseitige homohypen Hemianopsie.
Der angiographische Verdacht eines rechtsseitigen occipitobasalen Tumors wurde luftenzephalographisch bestätigt. Eine durchgeführte Probepunktion ergab Tumorgewebe, das am ehesten einem undifferenzierten Adenom entsprach. Rasche Verschlechterung des Zustandes des Patienten und Tod nach 4 Jahren nach dem Auftreten der ersten Symptome und 3 Jahre nach der Operation.
Sektion: "Pflaumengroßer, expansiv gewachsener Hypophysentumor mit Verdrängung und Kompression der umgebenden Hirnanteile, sowie des Fasciculus opticus beiderseits".
Weiterhin wurden beschrieben: "Grobknotige Tumorbesiedelung mit zahlreichen bis walnußgroßen gestielten Tumoren der Durainnenfläche, besonders über der gesamten rechten Hirnkonoexität. Tiefgehende Tumorimpressionsdefekte des Gehirns, besonders frontal beiderseits sowie parieto-temporal und occipital rechts".

Mikroskopische Untersuchung

1. Operationspräparat

1.1. Histologie: Chromophobes Adenom, unruhige Architektur.
1.2. Zytologie: Mässige Polymorphie, zahlreiche Mitosen.

2. Untersuchung eines an der Dura haftenden Knotens

2.1. Histologie: Anordnung der Zellen in den Reihen zwischen Kapillaren und zahlreichen Gefäßen. "Gelegentlich trifft man auf papillenartige Zellanordnung". Im Zentrum der Geschwulst befand sich eine flächenhafte Nekrose, in der man nur noch Kerntrümmer erkennen konnte".

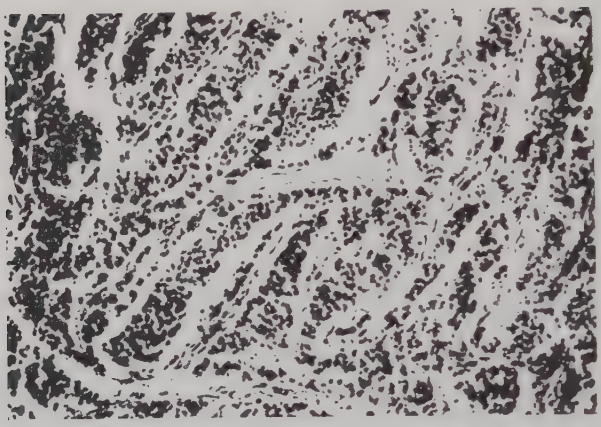
2.2. Zytologie:
2.2.1. Zellgröße: Verschieden.
2.2.2. Zellform: Verschieden, vorwiegend kubisch, vereinzelt zylindrisch.
2.2.3. Zellkern: Die kubischen Zellen hatten große runde bis ovale Kerne.
Gelegentlich mehrkernige Zellen.
Zahlreiche Mitosen.
2.2.4. Zellplasma:
Das Operationspräparat und das Sektionspräparat zeigten "keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich Zellform und Mitosenreichtum".
Die erheblichen Fixationsveränderungen machten einen eingehenden Vergleich unmöglich.

Diagnose: Maligne entartetes chmomophobes Adenom mit multiplen der Durainnenseite anhaftenden Metastasen.

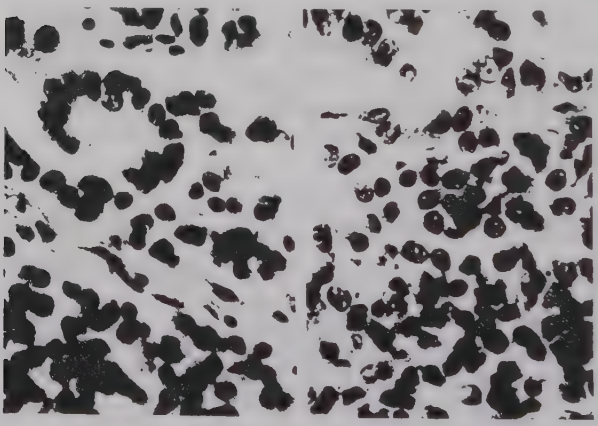
Diskussion:

Histologisch papillär, chromophob, zytologisch keine starke Anaplasie. Mitosenreichtum. Keine Infiltration. HVL-Insuffizienz. Lokale Symptome. Relativ rascher Verlauf. Intrakranielle Metastasen.
Der Autor führt die Entstehung des Metastasen auf eine durch die Operation bedingte Aussaat der Tumorzellen zurück.
Er lehnt die Bezeichnung Hypophysenkarzinom ab, trotz des Vorhandenseins von Metastasen und Zellatypien.
Begründung: Eine "Zellverwilderung" großen Ausmaßes sei nicht zu beobachten und es fehle ein gegen das Gehirn destruierendes vordringendes Wachstum.
Meningeom?

Abbildungen von Fall 21 (Braun, W. /1962)



"Abb.2. Mikroskopisches Bild einer Metastase. Vergr. ca. 100 fach."



"Abb. 3. Mikroskopisches Bild einer Metastase. Vergr. ca. 500 fach."

Fall 22 beschrieben bei Scholz, D. A. et. al. (1962)

Es handelte sich um einen 69-jährigen Mann, der bei der Einweisung im November 1956 über Diplopie und Visusverlust im linken Auge klagte. Im Februar 1956 zeigte er eine Lidptosis links mit kompletter Lähmung des III. Hirnnervens. Eine Exploration des röntgenologisch tumorverdächtigen Sinus sphenoidalis links wurde vorgenommen. Dabei wurde ein maligner Tumor entdeckt, der den linken Sinus sphenoidalis ausfüllte. Die Neoplasie bestand aus kleinen Zellen und es wurde angenommen, daß es sich um eine Metastase eines unbekannten Primärtumors handelte. Daraufhin erfolgte Co^{60} Bestrahlung, da sich klinisch und labormässig kein Anhalt für einen anderen Primärtumor ergab. Eine Besserung der Symptomatik trat ein. Im November 1958 entwickelte der Patient ein Cushing-Syndrom mit Hautatrophie, generalisierten Ekchymoses Osteoporose der Wirbelsäule Spontanfrakturen. Der Patient beklagte sich 2 Jahre nach der Strahlentherapie über Muskelschwäche. Diagnostiziert wurde Polymyositis. Außerdem wurde ein vergrößertersubmandibulärer Knoten rechts festgestellt.
Labormässig fielen eine quantitative Erhöhung des Plasmakortisols und vermehrte Ausscheidung von Kortikosteroiden im Urin auf. Niedriger Wert vom PBJ im Serum, sowie primär niedrige Aufnahme von radioaktiven Jod in der Schilddrüse, die sich nach Gabe von BH normalisierte. Fehlen von Gonadotropinen im Urin.
Eine Excision des Halslymphknotens wurde durchgeführt und dabei die Diagnose Karzinommetastase eines Lymphknotens und der benachbarten Muskulatur gestellt. Da der Lymphknoten vom gleichen Tumor befallen war, wie der Sinus sphenoidalis und die Labordaten für eine Kompression der normalen Hy sprachen, wurde ein chromophober Hy-Tumor mit Invasion in den Sphenoidalsinus und Lymphknotenmetastase diagnostiziert. Eine totale Adrenalektomie ergab eine Hyperplasie (rechts 65 - li. 9,0 gr) der Nebennieren. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich postoperativ mit zunehmender Schwäche und Visusverlust am linken Auge bis zu seinem Tode im Oktober 1959.

Eine Gehirnsektion wurde verweigert.

Metastasen in anderen Organen wurden nicht beschrieben.

Mikroskopische Untersuchung

Histologie: Der angenommene Primärtumor und die Lymphknotenmetastasen zeigten das gleiche histologische Bild. Sie bestanden aus kleinen Zellen die direkt an das Kapillarendothel der zahlreichen Kapillaren angrenzten.

Zytologie:
1. Zellgröße: Kleine Zellen.
2. Zellform: Polygonal, kuboidal oder säulenförmig.
3. Zellkern: Rund, oval, mit leichten Pleomorphismus. Kleine Nucleoli. Spärliche Mitosen.
4. Zellplasma: Wenig Granula.
5. Färbeverhalten: Chromophob nach Mollory-Heidenheim und PAS.

Diagnose: Cushing-Syndorm mit malignem chromophoben Tumor der Hypophyse und extrakraniellen Metastasen.

Diskussion:

Histologie keine Beschreibung, Zytologie chromophobe Zellen, wenig Mitosen. Infiltration. Cushing-Syndrom Lokale Symptome. Rascher Verlauf. Metastasen in die Halslymphknoten.

Fall 23 beschrieben bei Newton, T. H. et al. (1962)

Es handelte sich um eine 39-jährige Frau, deren Krankengeschichte 11 Jahre zuvor mit Visusstörungen, Müdigkeit, Amenorrhoe und Akromegalie begann. Die Sellaröntgenaufnahme zeigte damals eine Impression des Bodens und eine Auflockerung der Proc. cli, post. Daraufhin wurde eine Östrogentherapie und zweimalige Röntgenbestrahlung der Sella vorgenommen. Der Zustand der Pat. war in den nächsten 10 Jahren zufriedenstellend. Im April 1957 wurde sie erneut wegen Kopfschmerzen, Lethargie und seit einem Monat bestehende Visusveränderungen aufgenommen. Eine Akromegalie und eine bitemporale Hemianopsie der oberen Quadranten konnten befundet werden. Die Sellaröntgenaufnahme zeigte eine Zunahme der Depression des Sellabodens. Bei einer rechts durchgeführten frontalen Kraniotomie wurde ein extrasellär wachsender Tumor entdeckt, der beide Nervi optici und die internen Karotiden nach lateral verdrängte. Ein Teil des Tumors , der lateral der N. optici lag, konnte nicht entfernt werden.

Postoperativ trat eine kurzfristige Besserung des Visus ein, der sich aber einen Monat später wieder verschlechterte. Daraufhin folgte eine Röntgenbestrahlung die zu einer Visusverbesserung führte. 6 Monate nach der Operation verschlechterte sich der Zustand der Patientin rasch und sie verstarb. Eine Sektion wurde nicht vorgenommen.

Mikroskopische Untersuchung

Operationspräparat

Histologie: Der Tumor bestand aus einem Stroma von kleinen spindeligen Zellen. Gelegentlich traten in diesen Stroma Nester oder Stränge von größeren Zellen mit eosinophilen Zytoplasma auf.

Zytologie:
1. Zellgröße: a) Kleine Zellen.
   b) Große Zellen.
2. Zellform: Bei 2.1.a. spindelförmig.
   Bei 2.1.a. hyperchromatisch. Polymorph mit gelegentlich auftretenden Mitosen.
   Bei 2.1.b. hyperchromatisch, pleomorph.
   Hervortretende mitotische Aktivität.
4. Zytoplasma: Bei 2.1.b. granulär.
5. Färbeverhalten: Eosinophil.

Diagnose: Kombiniertes Sarkom und eosinophiles Adenokarzinom der Hypophyse.

Fall 24 beschrieben bei Newton, T. H. et. al. (1962)

Es handelte sich um einen 56-jährigen Mann, der seit Juli 1956 an abnehmendem Visus am linken Auge und Kopfschmerzen litt. Im September 1956 wurde eine temporale Hemianpsie links festgestellt. Die Sella turcica war röntgenologisch erweitert und aufgelockert, wie auch die Proc. sclin. post. Eine im gleichen Monat durchgeführte linksfrontotemporale Kraniotomie deckte einen außerhalb der Sella turcica medial und anterior dem Proc. clin. ant. wachsenden Tumor auf, der den linken N. opticus nach oben verlagerte. Der Tumor wurde subtotal entfernt. Der Patient wurde ostoperativ röntgenstrahlt. Eine Visusverschlechterung des linken Auges trat erneut im Mai 1957 auf. Die linke Pupille war weit und starr. Daraufhin wurde eine Revision des Operationsgebietes vorgenommen. Ein seine Kapsel durchbrechender Tumor wurde entdeckt und subtotal entfernt. Eine Visusbessserung konnte postoperativ nicht verzeichnet werden. Der Patient starb unter zunehmdender Verschlechterung 6 Wochen später.
Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Mikroskopische Untersuchung

1. Operationspräparat

1. Histologie: Die Zellen lagen in kleinen Nestern, umgeben von Stroma, das aus abzweigenden Strängen von Bindegewebe bestand.

2. Zytologie: Zytoplasmaarme Zellen mit pleomorphen Kernen und häufig auftretenden Mitosen.

2. Operationspräparat

2.1. Histologie: Anordnung der Zellen um die Blutgefäße.

2.2. Zytologie: Hyperchromatische pleomorphe Kerne.
Häufig auftretende Mitosen.

Diagnose: Chromophobes Hypophysenkarzinom.

Fall 25 beschrieben bei Newton, T. H. et. al. (1962)

Es handelte sich um einen 15-jährigen Jungen, der seit seinem 13. Lebensjahr an linksseitigen frontalen und retroorbitalen Kopfschmerzen litt. Damals wurde ein zentrales Skotom links festgestellt. Verdacht auf Hypopituitarismus. Die Sellaröntgenaufnahme zeigte sie leicht erweitert und die Basis des Dorsum sellae und des Proc. clin.post. erodiert. Das Pneumoenzephalogramm wies auf eine supraselläre Masse hin, die den oberen Teil des III. Ventrikels links verlegte. Eine rechtsfrontale Kraniotomie erfolgte um Juli 1956 und es wurde ein chromophobes Adenom entfernt. Anschließend erfolgte eine Röntgentherapie. Der Patient war bis März 1958 beschwerdefrei und entwickelte zu diesem Zeitpunkt eine Parese des N. oculomotorius rechts mit Pupillenerweiterung, Ptosis und Diplopie. Eine zweite Operation wurde durchgeführt und ein Tumor, der zwischen den optischen Nerven wuchs wurde vollständig entfernt. Die histologische Untersuchung ergab wiederum ein gutartiges chromophobes Adenom mit gelgentlich auftretenden Mitosen. In der folgenden Zeit konnte keine Besserung verzeichnet werden. Es entwickelte sich eine zentrale Fazialisparese links und eine bitemporale Hemianopsie besonders in den unteren Quadranten. Der Gang des Patienten wurde unsicher. Die Röntgen-ntersuchung des Schädels zeigte, verglichen mit den vorausgegangenen eine Zunahme der Selladefekte. Eine rechtsfrontoparietale Kraniotomie wurde durchgeführt und es erfolgte eine subtotale Entfernung eines in die rechte Carotis interna, beiden N. optici, das Chiasma opticum und den rechten Tractus opticus invasiv wachsenden Tumors. Nach hinten wuchs der Tumor unter den Hypothalamus und den dritten Ventrikel. Eine postoperativ durchgeführte Röntgenbestrahlung mußte auf Grund einer zunehmend steigenden intracraniellen Druckwirkung, die durch die Verlegung des Aqueductus entstand, abgebrochen werden. Ein vastriculo-aurikulärer Schmut wurde gelegt, der Zustand des Patienten verschlechterte sich und er starb im April 1959.

Die Sektion ergab einen gelblich braunen Tumor, der die Sella turcica besetzte und der in die re. Seite des Mittelhirns und der Brücke wuchs. Der Tumor breitete sich seitlich bis in den re. Sinus cavernosus aus. Histologisch wuchs der Tumor in die Pons. Tumorzellen wurden im IV. Ventrikel nachgewiesen. Kleinhirn, Hirnnerven, Leptomeningen und Dura mater waren ebenso vom Tumor befallen.

Mikroskopische Untersuchung des 3. Operationspräparat

Histologie: Kollagenes Stroma mit Zellnester von in Größe und Form variablen Zellen.

Zytologie: Zellpolymorphie, Kernpolymorphie, hervortretende mitotische Aktivität.

Diagnose: Malignes chromophobes Adenom.

Fall 26 beschrieben bei Newton et al.

Eine 27-jährige Frau wurde im September 1959 aufgrund von Schmerzen über dem li. Auge und Visusverlust aufgenommen. Außer eine im Jahr 1957 nach einer Geburt aufgetretenen Amenorrhoe war sie bis Juli 1959 beschwerdefrei. Zu diesem Zeitpunkt traten die oben erwähnten Schmerzen und eine Akromegalie auf. Bei der Untersuchung wurde neben der Akromegalie eine Vergrößerung der Brüste mit Galaktrorrhoe und eine Hypothyreose festgestellt, zudem eine bitemporale Hemianopsie. Eine Sellaerweiterung und eine Verschmälerung des Dorsum sellae und der Proc. clin. post. wurde bei der röntgenologischen Untersuchung beschrieben. Der große Keilbeinflügel re. schien dabei erodiert zu sein. Eine linksfrontotemporale Kraniotomie förderte einen inoperablen Tumor zu Tage, der sich in die mittlere Schädelgrube nach lateral ausdehnte. Am 1. postoperativen Tag stiegen die Temperaturen bei der Pat. bis zu 40 ° und sie starb. Sektion: Sie ergab einen 3 x 6 cm großen grauen, zum Teil nekrotischen Tumor in der Sella turcica. Der Tumor komprimierte die Basis der Frontallappen und verlegte das rechte Vorderhorn des Seitenventrikels und das Foramen Monroi. Die N. optici und das Chiasma opticum waren stark komprimiert. In der Nähe der re. Gyrus hippocambalis wurde ein kleiner Tumorknoten entdeckt. Insgesamt wurde der li. Ventrikel und die Strukturen der Mittellinie nach links vorgelagert. Das Versorgungsgebiet der A. cerebri media zeigte das Bild eines akuten Infarktes. Invasives Wachstum in den re. Sinus cavernosus und in die Wurzeln des V. Hirnnerven re. Keine Invasion ins Gehirn.

Mikroskopische Untersuchung

Histologisch: Undifferenzierte Struktur.

Zytologie:
1. Zellgröße: Kleine Zellen.
2. Zellform: Polygonal.
3. Zellkern: Rund, Variationen in Größe und Chromatingehalt. Wenig Mitosen.
4. Zytoplasma: Bei vielen Zellen vakuolenhaltig.

5. Färbeverhalten: Keine chromophilen Granula, chromophob.

Diagnose: Malignes chromophobes Adenom mit intrakranieller Metastase.

Diskussion:

Fall 23: (Keine Sektion) Histol.: fibrosarkom, Adenokarzinom undifferenziert. Zellpolymorphie. Keine Invasion. Akromegalie, lokale Symptomatik, 11-jähriger Verlauf, Röntgentherapie, Operation.

Fall 24: (Keine Sektion) Histol.: undifferenziert, chromophob. Zytol.: Anaplasie. Keine sichere Infiltration. Lokale Symptome. Tod ca. 1 Jahr nach dem Auftreten der ersten Symptome.

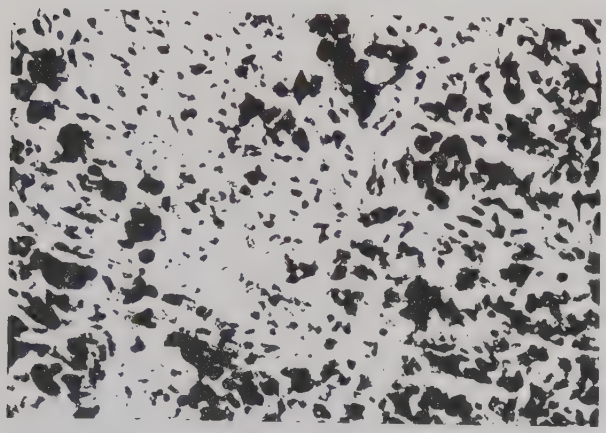
Fall 25: Histologisch undifferenziert, 2x benigne chromophob, das 3x maligne. Zytol. Anaplasie. Invasives Wachstum, lokale Symptome. 3-jähriger Verlauf.

Fall 26: Histol. chromophob undifferenziert. Zytol. Anaplasie. Invasion. Akromegalie. Amenorrhoe. Galaktorrhoe. 2-jähriger Verlauf. Intrakranielle Metastase.

Aufgrund der malignen Histologie und des invasiven Wachstums sehen die Autoren die Tumoren als maligne an.

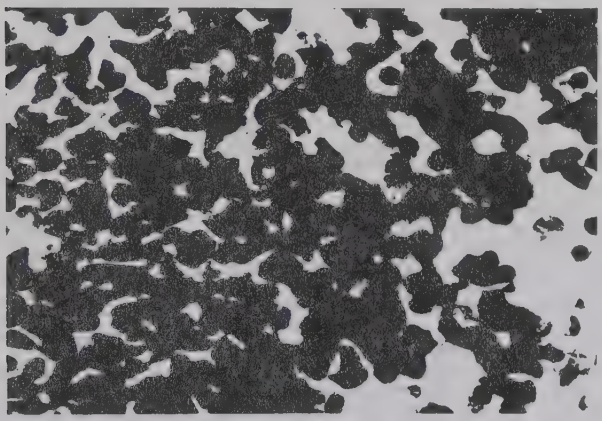
- Maligne Veränderung eines primär benignen Tumors führt zur längeren Krankheitsdauer, z. B. Fall 23
- Fälle 24 und 25: Kein Ansprechen auf Radiatio = Malignitätszeichen?
- Führen die Strahlen zur malignen Entartung? (Fall 23)
- Diagnostischer Wert der Röntgenaufnahmen wird diskutiert.

Abbildungen von Fall 23 (Newton,T. H. et al./1962)



"Fig 2. Case 1. Combined fibrosarcoma and eosinophilic adenocarcinoma of the pituitary."

Abbildung von Fall 24



"Fig 4. Case II. Marked pleomorphism of nuclei with prominent mitotic activity."

Fall 27 beschrieben bei Epstein, J. A. et. al. (1963)

Es handelte sich um einen 29-jährigen Mann, der bei der Aufnahme im Dezember 1956 über bitemporale Hemianopsie, Kopfschmerzen, Kraft- und Libidoverlust klagte. Die Kopfschmerzen traten erstmalig im Jahre 1949 auf. Bei der im Mai 1950 durchgeführten Schädelröntgenaufnahme wurde eine erweiterte Sella diagnostiziert. Die klinische Diagnose chromophobes Hy-Adenom wurde gestellt und der Patient wurde mit Röntgenstrahlen bestrahlt. Bei der Röntgenschädelaufnahme im Dezember 1956 wurde eine Auflockerung des Dorsum sellae festgestellt und der Verdacht Destruktion des Sellabodens wurde geäußert. 2. Röntgenbestrahlung erbrachte eine Besserung der bitemporalen Hemianopsie. Im August 1959 kam der Patient wegen eines rapiden Visusverlustes im Sinne von bitemporaler Hemianopsie mit Einschränkung der nasalen Felder. Das Pneumoenzephalogramm zeigte ein aus der Sella entstehende Masse, die sich in den 3. Ventrikel projizierte. Die Angiographie zeigte eine Begradigung der Karotissiphons bds. und eine Anhebung der A. cerebri ant.. Bei der 1. Operation wurde ein Teil des Tumors entfernt. Der Tumor wurde histologisch als chromophobes Adenom betrachtet. Postoperativ entwickelte sich eine leichte Parese der rechten oberen Extremität. Der Visus verschlechterte sich weiterhin, besonders links. Ein im Oktober durchgeführtes Pneumoenzephalogramm zeigte ein weiteres Wachstum in den 3. Ventrikel mit Übergreifen in die Foramina Monroi. Bei der 2. Operation wurde ein Teil des rechten Frontallappens entfernt und der N. opticus, sowie das Chiasma opticum dekomprimiert. Postoperativ wurde der Patient zum 3. Mal röntgenbestrahlt. Der Visus besserte sich nur am rechten Auge.Histologisch waren Tumorzellnester polymorpher, im Vergleich mit denen des 1. Operationspräparates. Da eine Poylmorphie auch bei benignen Hy-Adenomen gefunden wird, hat man diesen Tumor nicht als maligne betrachtet. Bis Juni 1962 war der Patient arbeitsfähig. Er bekam eine Substitutionstherapie bestehend aus Glukokortikoiden, Schilddrüsenhormenen und Androgenen. Dann traten plötzlich zunehmend starke Rückenschmerzen auf mit Ausstrahlung in die unteren Extremitäten. Die Diagnose multiple Tumoren der Cauda equina wurde nach einer Myelographie festgestellt.
Bei der im September 1962 vorgenommenen 3. Operation wurde eine ausgedehnte Laminektomie des 1., 2., 3. und 5. Lumbal- und des 12. Brustwirbels dorsal durchgeführt. Die Diagnose multipler Tumorimplantate wurde bestätigt. Zwei Knoten in der Höhe des 4. und 5. Segments mit den Nervenfilamenten entfernt. Eine Bestrahlung folgte der 2. Operation. Der Patient klagte weiterhin über Schmerzen geringerer Intensität am Rücken und den unteren Extremitäten, die neurologisch Ausfallserscheinungen zeigten. In der folgenden Zeit besserte sich sowohl von Seiten des Visus als auch von den neurologischen Ausfallserscheinungen der unteren Extremität der Zustand des Patienten. Im September 1963 wurde seine Wirbelsäule mit Co^{60} bestrahlt, da Rückenschmerzen auftraten.

Bei der letzten Untersuchung des Patienten im September 1964 ließ sich ein Hydrocephalus internus angiographisch bestätigen. Die Rückenschmerzen hielten sich bei der Röntgenbestrahlung in Grenzen.
Eine weitere Therapie wurde abgelehnt.

Mikroskopische Untersuchung der Wirbelsäulenmetastasen

Histologie: An den Wurzeln der Cauda equina Tumorzelleninfiltrationen zwischen den Nervenfasern. Ein Vergleich mit dem Präparat der ersten Operation, das als chromophob betrachtet wurde wies auf eine große Ähnlichkeit hin. Das neue Präparat zeigte mehr Anaplasie und größere Anzahl von Mitosen. Der epitheliale Tumor bestand aus dicht gepackten großen Zellen mit reichlichen amphologen Zytoplasma und großen Kernen, die verschiedenen Chromatingehalt und zahlreiche Mitosen aufwiesen.

Diagnose: Hypophysenkarzinom mit Metastasen in der Cauda equina.

Diskussion:

Histologisch amphophil, undifferenziert. Zytologisch Zellpolymorphie, zahlreiche Mitosen. Ausgeprägte lokale Symptomatik, endokrin inaktiv, langer Verlauf. Subarachnoidale Metastasen in der Cauda equina.

Malignitätskriterien der Autoren: Invasives Wachstum, wodurch die Metastasen und die klinischen Symptome entstehen. Das einzig sichere Malignitätskriterium sind die entfernten Metastasen.
Das vorliegende histologische Bild kann auch bei benignen Tumoren beobachtet werden.

Der Fall wird wegen der Metastasierung als maligne betrachtet.

Fall 28 beschrieben bei Madonick, M. J. et. al. (1963)

Ein 75-jähriger Mann kam im März 1962 in die Klinik wegen seit einer Woche bestehender Gehunfähigkeit, begleitet von Stuhl- und Harninkontinenz. Bei der Untersuchung konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden, ob der schlechte Visus nur an dem bds. vorhandenen Katarakt lag. Die Schädelröntgenaufnahme zeigte die Sella nicht erweitert und kalksalzarm. Eine Bronchopneumonie mit hohem Fieber wurde antibiotisch behandelt. 7 Tage nach der Aufnahme konnte der Patient sprechen und beklagte sich über Unterbauchschmerzen. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient trotz eines Dauerkatheters eine Anurie. Ein Harnwegsinfekt und hohe Temperatur begleiteten den Patienten bis zu seinem Tod 13 Tage nach der Aufnahme.
Sektion: Es wurde ein 4x3x5 cm große Tumormasse in der Gegend des Chiasma opticum entdeckt, die in den linken Temporallappen wuchs. In der Region der Basalganglien links konnte ein Oedem und punktförmige Blutungen beschrieben werden. In der Gegend des 3. Ventrikels wuchs der Tumor makroskopisch verdrängend. Die Meningen der Großhirnhemisphären und des Kleinhirns waren milchig. Die Blutgefäße waren sklerotisch und die Meningealvenen gestaut.

Mikroskopische Untersuchung

1.1. Histologie: Der Hy-Tumor zeigte die typische histol. Merkmale eines chromophoben Adenoms vorwiegend diffusen Typs. Er bestand aus kleinen dichtgelagerten Zellen und reichlichem Gefäßstroma. In machen Bezirken erschien er andeutungsweise sinussoidal. Zystische Degenerationen, Hämorrhagien, sowie Pigmentablagerungen kamen im supraselläreN Teil des Tumors vor. Der Tumor trennte sich von dem normalen Hy-Gewebe durch eine fibröse Kapsel. An der Tumormasse benachbarten Arenalen wurde eine diffuse Aussaat von Tumorzellen in den Subarachnoidalraum beschrieben die auch ohne örtlichen Zusammenhang mit dem Primärtumor vorkam. Intracerebrale Infiltrationen von kleinen Zellen in den Hypothalamus in der Region des 3. Ventrikels, sowie diskrete metastatische Herde in der Leptomeninx der Fossa interpedunculus der tela choroides des 3. Ventrikels, und in manchen von den "Virchow-Robin-Spaces" wurden beschrieben. Am Temporal- und Frontallappen und in der Medulla subarachnoidale Metastasen.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: Kleine Zellen.
1.2.2. Zellform: Keine Beschreibung.
1.2.3. Zellkern; Rund oder oval, mit feinen Chromatinnetz und keine Nucleoli. Manchmal Auftreten von großen, zwei oder vielfachen hyperchromatischen Kernen. Mitosen spärlich vorhanden.

1.2.4. Zytoplasma: Granulaarm.

1.2.5. Färbeverhalten: Chromophob.

Die Zellen der subarachnoidalen Aussaat waren gleich denen des Tumors und zeigten keine Anaplasie.

Diagnose: Chromophobes Hypophysenadenom mit subarachnoidalen Metastasen.

Diskussion:

Histologisch chromophobes Adenom. Zytol. kein Anhalt auf Anaplasie. Invasives Wachstum. Keine ausgeprägte klinische Symptomatik. Subarachnoidale Metastasen.

Autor: Die bei Feiring, Davidoff und Zimmermann (1953) aufgeführten Malignitätskriterien wie: Mitosenreichtum, Polymorphie der Zellen und vielkernige Riesenzellen werden vermißt.

Aufgrund des invasiven Wachstums und der Metastasen könnte man den Fall akzeptieren. Allerdings besteht keine Korrelation zum histol. Bild. Nichtsdestoweniger ist so ein Tumor inoperabel.

Fall 29 beschrieben bei Braun, W. und Tzonos, T. /1965)

Es handelt sich um eine 23-jährige Frau, die nach der Geburt einer Tochter im März 1963 starke Kopfschmerzen bekam. Sie klangen spontan wieder ab. Seit Anfang Mai 1963 Auftreten von anhaltenden Kopfschmerzen, die auf der re. Seite in der Stirn begannen und zum Nacken ausstrahlten. Die Pat. konnte während der akuten Verschlimmerung das re. Auge nicht öffnen, die Bindehaut war gerötet, es bestanden Tränenfluß und Lichtempfindlichkeit.
Die Schmerzen um das re. Auge dauerten an. Die Kopfschmerzen wurden stärker, taubes Gefühl in der re. Gesichtshälfte, Erbrechen und Ohrensausen führten die Pat. zur Klinikaufnahme im April 1963.
Befund: Rechtsseitige Abducenslähmung innerhalb eines Tages. Vollständige Ophthalmoplegie mit weiter reaktionsloser Pupille und Parese aller Muskeln. Bitemporale Hemianopsie re. mit Visusverschlechterung re.
Röntgenaufnahme des Schädels: Mäßig stark ausgeprägte asymmetrisch Exkavation der Sella mit Usur und Depression der re. Hälfte des Sellabodens. Dorsum sellae etwas steil gestellt. Rechtsseitige Carotisangiographie: Distal der Siphon zeigt der Endabschnitt der A.Carotis int. in der anteriorposterioren Projektion eine flache Impression von medial. Der Chiasmaabschnitt der A. cerebri ant. steigt schräg nach medial an. Im übrigen weicht die A. cerebri ant. etwas nach rechts ab.

Bei der im Juni 1963 rechts frontalen Kraniotomie wird ein sich zwischen den N. optici erstreckender Tumor bis zum Dorsum sellae ausgeräumt.
Postoperativ klagte die Pat. überstarke rechtsseitige Kopfschmerzen. Außerdem trat eine Visusverschlechterung, ein temporaler Gesichtsfeldausfall li. und ein Diabetes insipidus auf- 21 Tage nach der Operation erblindete die Pat. bds. Die darauffolgende Revision des Chiasmas (2. Operation) ergab einen sich neu gebildeten Hy-Tumor, der in der alten Wundhöhle intrasellär und um den vorderen Chiasmarand herum wuchs. Der Tumor wurde weitgehend entfernt. Postoperativ war der Visus wie nach der ersten Operation. Er besserte sich deutlich nach einer Bestrahlungstherapie. Das Gesichtsfeld war re. bis auf einen internen nasalen Quadranten und li. temporal ausgefallen. Ende Oktober wurde die Pat. wegen Erbrechen und Kopfschmerzen wieder aufgenommen. Sie starb 6 Monate nach dem Auftreten der ersten Symptome.
Bei der Sektion wurden Metastasen in beiden Frontalhirnlappen und den darüberliegenden Hirnhäuten entdeckt.

Mikroskopische Untersuchung

1. Operationspräparat

1.1. Histologie: Es handelt sich um einen epithelialen Tumor, wobei die Tumorzellen in Form von Strängen und Nestern durch ein gut ausgebildetes Kapillarsystem, sowie durch bindegewebige Stränge voneinander getrennt werden, so daß dadurch eine charakteristische adenomatöse Struktur entsteht.

1.2. Zytologie:

1.2.1. Zellgröße: Groß.
1.2.2. Zellform: Polyedrische Form.
1.2.3. Zellkern: Bläschenförmig und mäßig chromatinreich, zeigt eine deutliche Kernmembran. Besitzt 2-3 Nucleoli, die im Durchschnitt auffallend groß sind. Mitosen spärlich vorhanden.

1.2.4. Zellplasma: "Ist meist nur undeutlich zu sehen. Stellenweise färbt es sich mit Eosin intensiv rot, wobei die eosinophilen Granula deutlich dargestellt werden".

Histologische Diagnose: Mischadenom der Hypophyse.

2. Operationspräparat

2.1. Histologie: Stark verändertes Bild gegenüber dem ersten Operationspräparat. "Auf den Masson-Präparaten ist die typische adenomatöse Zellanordnung um die Kapillaren nicht mehr vorhanden. Das Mesenchym ist stark proliferiert, mit zahlreichen Fibroblasten. Die Kapillareisierung ist mäßig. Über das ganze Präparat sind kleine mit Epithel ausgekleidete Zysten wie sie sonst im Mittellappen vorkommen, verstreut zu sehen".

2.2. Zytologie:

2.2.1. Zellgröße: Verschieden, mitunter Riesenzellen.

2.2.2. Zellform: a) Polymorphie, mitunter
b) spindelige Zellen.

2.2.3. Zellkern: a) Bei 2.2.2.b. mehrkernig, stark chromatinreich.
b) Bläschenförmige Kerne ohne ausgeprägtem Chromatinnetz, jedoch mit einem oder mehreren riesenhaften Nucleoli.

2.2.4. Zellplasma: Die Zellmembran ist nicht immer zu erkennen. Granulalos.

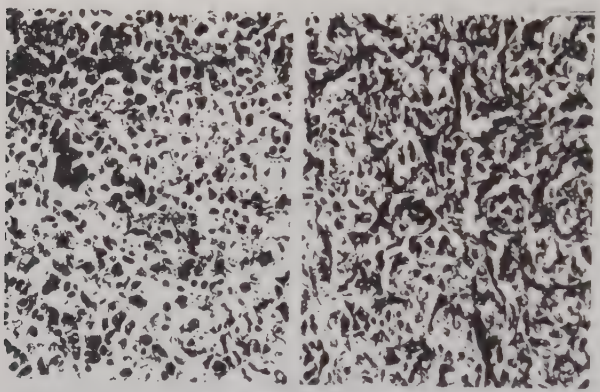
2.2.5. Färbeverhalten: Chromophob.
Mitosenreichtum.

Diagnose: Hypophysenkarzinom.

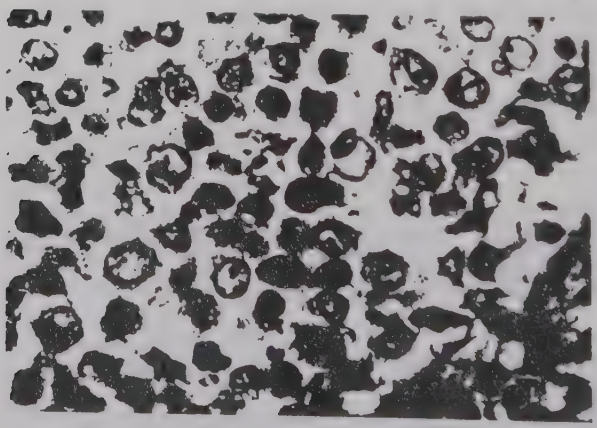
3. Metastasen

Ähnlicher Aufbau wie beim zweiten Operationspräparat.

Abbildungen von Fall 29 (Braun, W. und Tzonos, T. /1965)



"Abb.2 Man sieht auf der linken Seite die Struktur eines Hypophysenadenoms; eosinophile Zellgruppen (im Bild dunkel gefärbtes Protoplasma) und eine normale Kern-Plasmarelation. Rechts Tumorrezidiv. Hochgradiger Kernreichtum. H.E. 250X. Die Mitosentätigkeit ist aus der Abb. 3 zu ersehen. Sie bringt die Metastase bei stärkerer Vergrößerung zur Darstellung."



"Abb. 3. Histologisches Bild der Tumormetastase. H.E. 600X "

Diskussion:

Histologisch undifferenziert, Zytolog. anaplastisch. Keine Infiltration. Fulminanter Verlauf, endokrin inakriv, intrakranielle Metastasen.

Autor: Die initialen Symptome= Hirnnervenausfälle, die diese Pat. anbot, sind laut Jefferson typisch für maligne Hypophysengeschwülste. Weinberger et al. beobachtete ähnliche Symptome auch bei gutartigen Adenomen. Dieser Fall erbrachte ebenso wie die Fälle von Newton et al. (1962) Feiring et al. (1953) und Forbes (1947) keine röntgenologischen Zeichen, die auf eine Malignität hinweisen könnten.
Schlechtes Ansprechen auf Strahlentherapie-
Wachsen des neuen Tumors innerhalb von 3 Wochen.

Der Fall wird aufgrund des fulminanten Verlauf,des histolog. Bildes, der Therapieresistenz, sowie der Metastasierung als maligne akzeptiert.

Fall 30 beschrieben bei Martins et al. (1965)

Ein 26-jähriger Mann klagte bei der Aufnahme im Sept. 1951 über seit 6 Wochen bestehende linksseitgen Orbitaschmerzen, Kopfschmerzen und Erbrechen.
Befund: Hämorrhagen und Papillenödem in beiden Augenhintergründen. Rechtshomonyme Hemianopsie. Desorientiertheit.
Schädelröntgenaufnahme:Vergrößerung der Sella.
Klnische Diagnose: Hydrozephalus aufgrund von einen den 3. Ventrikel obstruierenden Tumor.
Bei der linkstransfrontalen Kraniotomie im Sept. 51 wurde ein invasiver Tumor subtotal entfernt. Er umwuchs das Chiasma, den li. N. und Fractus opticus und erstreckts sich bis in die Fossa interpenduncularis. Postoperativ wurde der Pat. bestrahlt. Während der darauffolgenden 8-jährigen Periode war der Pat. bis auf eine progressive Lethargie und Müdigkeit arbeitsfähig. Er wurde im September 1960 aufgrund von progressiver Konfusion wiederaufgenommen. Die schädelröntgenaufnahme zeigte verglichen mit der von 1951 keine Veränderungen. Ein linksseitiges Karotisangiogram erbrachte die Vermutung eines Rumorrezidivs.
Bei der 2. Operation (Rechtsfrontotemporale Kraniotomie) konnte kein Tumorrezidiv fesggestellt werden. Ein ventrikuloatrialer Shunt erbrachte keine Besserung. Der Pat. starb 1 1/2 Jahre nach der 2. Operation.

Abbildung von Fall 30 (Martins et al./1965)

"FIG.1.Case 1. Pituitary adenoma. Note pleomorphism. Hematoxylin and eosin, X620."

Bei der Sektion wurde weder normales noch neoplastisches Hypophysengewebe festgestellt.

Mikroskopische Untersuchung

1. Operationspräparat

1.1. Histologie: Zellmassen ohne bes. architektonische Ordnung. Blutgefäße unauffällig.

2.1. Zytologie:
2.1.1. Zellgröße: Keine Beschreibung
2.1.2. Zellform: Keine Beschreibung
2.1.3. Zellkern: Pleomorph,vesikulär.
2.1.4. Zellplasma: Agranulär.
2.1.5. Fräbeverhalten: Amphophil.

Diagnose: Invasives Hypophysenadenom mit Zellatypien.

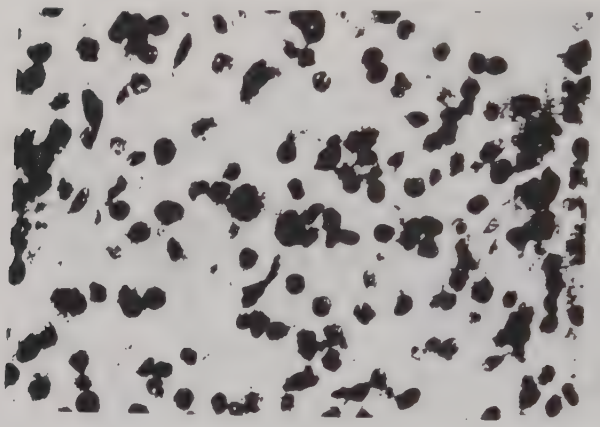
Diskussion:

Histologisch undifferenziert, amphophil. Zytolog. pleomorph. Invasion (wohin?), langer Verlauf.
Keine Metastasen.
Fragliche Invasion ?

Fall 31 beschrieben bei Martins et al. (1965)

Ein 20-jähriger Mann wurde im Jan. 1954 auf Grund von seit 6 Wochen bestehender Visusverschlechterung am li. Auge aufgenommen. Er litt außerdem an frontalen Kopfschmerzen.
Befund: Rechtshomonyhme Hemianopsie. Mit dem li. Auge konnt der Pat. gerade noch Finger zählen.
Röntgenuntersuchung? Destruktion der Sella und der Proc. clinoidei, Erosion von dem li. Sphenoidalflügel.
Bei der Operation (linksfrontale Kraniotomie) im Februar 1954 wurde ein die linke hintere Orbitawand destruierender großer Tumor subtotal entfernt. Das Chiasma und der li. N. opticus waren nach oben verdrängt. Der Tumor wuchs invasiv in die benachbarten Strukturen.
48 Std. postoperativ starb der Pat. an postoper. Hämorrhagie.
Die Sektion ergab eine von Tumor total destruierte Sella turcica. Der Tumor wuchs in den Ethmoidalsinus, in den Sinus sphenoides und in die li. Orbita.

Abbildung von Fall 31 (Martins et al./ 1965)



"FIG. 3. Case 2. Same tumor as in Fig. 2 . Note minimal pleomorphism and occasional mitotic figure. Hematoxylin and eosin, X 620."

N. optici, N. oculomotori und die N. Trigemini waren bds. vom Tumor umwachsen. Das Gehirn selbst war nicht vom Tumor infiltriert.

Mikroskopische Untersuchung

Tumorgewebe

Histologie: Keine bes. Architektur. Gefäße und Stroma unauffällig.

Zytologie:
- Zellgröße: Keine Beschreibung.
- Zellform: Keine Beschreibung.
- Zellkern: Blasse, vesikuläre Kerne. Minimale Polymorphie. Gelegentlich Vorkommen von Mitosen.
- Zellplasma: Agranulär. Mengenmäßig verschieden.
- Färbeverhalten: Eosinophil.

Diagnose: Invasives Hypophysenadenom.

Diskussion:

Histologisch undifferenziert, eosinophil. Zytologisch mehr oder weniger uniform. Invasion. Fulminanter Verlauf. Keine Metastasen.

Echte Invasion ? Inoperabel !

Fall 32 beschrieben bei Martins et al. (1965)

Ein 39-jähriger Mann klagte bei der Aufnahme im Mai 1953 an seit 1 Jahr bestehenden progressiven Visusverlust, Impotenz, retroorbitalen Schmerzen und zunehmender Müdigkeit.
Befund: Bitemporale Hemianopsie. Blässe vom rechten Diskus opticus. Geringgradige Hypothyreose.
Schädelröntgenaufnahme: Destruktion der Sella turcica und des Processus clinoidei posterior und beiderseitige Erosion der Keilbeinflügel.
Bei der ersten Operation (rechtsfrontale Kraniotomie) im Mai 1953 wurde ein Tumor festgestellt, der aus der Sella wuchs und das Chiasma und den re. N. opticus umwuchs. Er wuchs außerdem in den re. Temporallappen entlang des kleinen Keilbeinflügels. Der Tumor haftete an den hypothalamischen Strukturen und der unteren Fläche des Temporallappens.

Der größte Teil der intrasellären Masse wurde entfernt unter Belassung des in den Hypothalamus wachsenden extrasellären Teils. Postoperativ wurde der Pat. röntgenbestrahlt. Der Visus blieb unverändert. Eine leichte Parese des Musculus rectus externus re. trat auf.
Substitutionstherapie mit Testosteron wurde durchgeführt. Im November 1953 wurde der Pat. wegen progressiven Visusverlustes und Konfusion wiederaufgenommen. Eine zweite Operation (Wiedereröffnung der alten Operationsstelle) ergab ein Hämatom in dem Operationsgebiet. Das Hämatom und ein Teil des Tumors wurden entfernt. Der Visus blieb postoperativ unverändert. Das li. Auge war praktisch blind. Rechts bestand ein schlechter Visus und eine temporale Hemianopsie. Eine Substitutionstherapie mit Corticoiden, Thyroxin und Testosteron wurde durchgeführt. Wiederaufnahme im Februar 1962 aufgrund von Konvulsionen. Die Schädelröntgenuntersuchung ergab eine Erosion des Felsenbeinhügels rechts. Das beidseitig durchgeführte Karotisangiogramm zeigte eine tumorverdächtige Verlagerung des Siphons und der proximalen Portionen der Arteriae cerebri anterior. Bei der 3. Operation (rechtsfrontale Kraniotomie) im März 1962 wurde eine Zyste unter dem Chiasma opticum entdeckt und abpunktiert. Ein Teil des Tumors der in den Felsenbeinflügel invasiv wuchs wurde entfernt. Postoperativ folgte eine Röntgenbestrahlung. Der Pat. war in den nächsten 2 Jahren, abgesehen von den Sehstörungen beschwerdefrei.

Mikroskopische Untersuchung

1. Präparat der 1. Operation

1.1. Histologie: In den Strängen und Bündeln angeordnete Zellmassen. Blutgefüllte Räume. Bindegewebe und Blutgefäße waren unauffällig.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: Keine Beschreibung.
1.2.2. Zellform: Keine Beschreibung.
1.2.3. Zellkern: Polymorph, teils vesikulär, teils Auftreten von chromatinreichen Klumpen. Gelegentlich Mitosen.
1.2.4. Zellplasma: Mengenmäßig verschieden, agranulär-
1.2.5. Färbeverhalten: Amphophil.

Diagnose: Invasives Hypophysenadenom mit Zellatypien.

Diskussion:

Histologisch undifferenziert. Zytologisch Polymorphie der Zellen. Invasives Wachstum, langer Verlauf.
Endokrin inaktiv - Insuffizienzzeichen.
Ausgeprägte Klinik.

Fragliche Malignität: Langer Verlauf. Histologie.
Invasiv? Blutgefäße frei.

Fall 33 beschrieben von Martins et al. (1965)

Es handelt sich um einen 51 -jährigen Mann, der wegen kurz vor der Aufnahme im September 1963 auftretenden starken Kopfschmerzen aufgenommen wurde.
Befund: Komplette Ophthalmoplegie rechts. An der gleichen Seite konnte der Pat. Finger zählen. Links war der Visus geringgradig eingeschränkt. Herabsetzung der Sensibilität im Versorgungsgebiet des re. N. ophthalmicus.
Röntgenaufnahme des Schädels: Destruktion der Sella turcica und Erosion der Wände des Sinus sphenoidalis und des Clivus.
Das bds. Karotisangiogramm zeigte eine Occulsion der re. A. carotis interna. Die li. Karotis interna war in der Felsenbeingegend eingeengt. Beide Arteriae cerebri ant. waren aufgehoben. Der Pat. verfiel 24 Std. nach der Aufnahme ins Koma und starb nach weiteren 24 Std. an einer Tumorblutung.
Bei der Sektion wurde ein hämorrhagischer zystischer Tumor entdeckt. Er hatte den größten Teil der Sella destruiert und wuchs in den Sinus sphenoidalis und in den re. Sinus cavernosus invasiv. Die re. A. carotis interna war thrombotisch verschlossen. Der Tumor umwuchs die Arteriae und war mit der Adeventitia verwachsen. Die Nerven des re. Sinus cavernosus und des Cavum Meckeli wurden vom Tumor invasiv befallen. Der Hypothalamus wurde vom Tumor verdrängt, aber nicht durchwachsen. Metastasen konnten nicht festgestellt werden.

Mikroskopische Untersuchung

1. Tumorpräparat

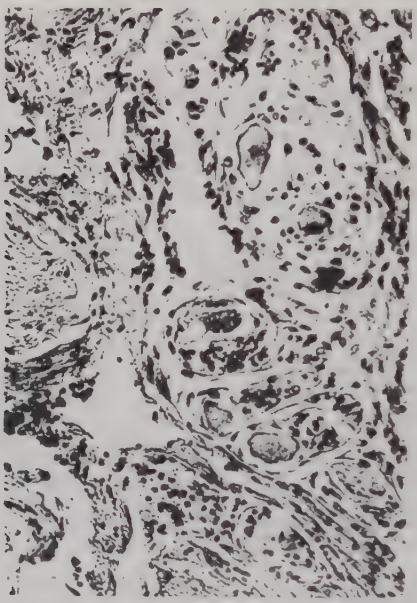
1.1.	Histologie:	Keine bes. architektonische Anordnung der Zellen.
2.1.	Zytologie:	
2.1.1.	Zellgröße:	Keine Beschreibung
2.1.2.	Zellform:	Keine Beschreibung
2.1.3.	Zellkern:	Uniform, oval, feines Chromatinnetz
2.1.4.	Zellplasma:	Agranuläres Zytoplasma. Mitosen waren spärlich vorhanden.
2.1.5.	Färbeverhalten:	Homogene Färbung mit Eosin.

Diagnose: Invasives Hypophysenadenom.

Diskussion:

Histol. undiff. Zyt. uniform, keine Anaplasie.
Mitosenarm. Invasives Wachstum. Fulminanter klinischer Verlauf nach einer stummen Phase. Endokrin inaktiv.
Keine Metastasen.

Abbildung von Fall 33 (Martins et al. / 1965)



"FIG. 5. Case 4. Pituitary adenoma. Note invasion of gasserian ganglion by tumor cells. Hematoxylin and eosin, X 110."

Fall 34 beschrieben bei Marins et al. (1965)

Es handelte sich um einen 18-jährigen Mann, der bei der Aufnahme im März 1963 über seit 2 Jahren bestehende frontotemporale Kopfschmerzen berichtete. Fettleibigkeit und Galaktorrhoe traten in der Vorgeschichte auf. Diese Symptome hörten 18 Monate vor der Aufnahme auf.
Befund: Geringgradige Fettleibigkeit und spärliches Körperbehaarung. Außer einer leichten Proptosis am re. Auge, boten die Augen nichts auffälliges.
Leichte spastische Hemiparese links.
Schädelröntgenaufnahme: Ausgedehnte Destruktion der Sella turcica. Ausbreitung einer röntgenologisch weichen Masse in den Sinus sphenoidalis. Die Felsenbeinspitze re. und der große Keilbeinflügel waren erodiert.
Beiseitiges Karotisangiogram: Öffnung beider Karotissiphons. Die vorderen Segmente der A. cerebri ant. und die proximalen Abschnitte der A. cerebri mediae waren nach oben verlagert.
Bei der im Mai 1963 durchgeführten re. temporoparietalen Kraniotomie wurde ein vulnerabler Tumor festgestellt. Er befiel den größten Teil des Bodens der mittleren Schädelgrube re. und breitete sich bis in den Keilbeinhügel und bis in die untere Fläche des re. Temporallappens aus. Die knöchernen Strukturen, die Nerven und die Blutgefäße waren vom Tumor umwachsen. Aus dem Tumor wurde eine Biopsie entnommen. Postoperativ hatte sich der Zustand des Pat. bis auf eine leichte rechtsseitige Schwäche des M. rectus externus nicht wesentlich geändert. Eine Röntgenbestrahlung wurde durchgeführt. In den nächsten Monaten traten außer einer Rhinoliquorrhoe und gelegentlichen Kopfschmerzen keine weiteren Störungen hinzu. 7 Monate nach der Röntgenbestrahlung zeigte ein Karotisangiogram eine geringgradige Verlagerung der Gefäße in ihre normalen Positionen.

Mikroskopische Untersuchung

Operationspräparat

1. Histologie: Keine bes. Architektur. Viele blutgefüllte Räume.

2. Zytologie:
1. Zellkern: Polymorphie, gelegentlich pyknotische Kerne, multiple oder gelappte Kerne. Vorkommen von feinem Chromatinnetz bis zu Chromatinklumpen.
2. Zellplasma: Agranulär. Klare Zellgrenzen.
3. Färbeverhalten: Amphophil
Die Mitosen waren unauffällig.

Diagnose: Invasives Hypophysenadenom mit Zellatypien.

Diskussion: Histologisch undiff., Zytolog. Zellatypien. Invasives Wachstum nicht morphologisch nachgewiesen. Klinik ohne spez. Aussagewert. Keine endokrinologische Erscheinungen.

Gutartig!

Fall 35 beschrieben bei Solitaire und Jatlow (1967)

Es handelte sich um eine 54-jährige Frau, die bei der Aufnahme im September 1951 über ein verschwommenes Sehen bes. am li. Auge klagte. Die Visusverschlechterung begann 2 Jahre zuvor.
Befund: Bitemporale Hemianopsie.
Schädelröntgenaufnahme: Vergrößerung der Sella mit Verschmälerung des Dorsum sellae und der Proc. clinoid. post.
Die klinische Diagnose Hypophysentumor, wahrscheinlich chromophobes Adenom wurde gestellt und die Hypophyse mit Röntgenstrahlen bestrahlt. Die Bestrahlung führte zu einer Besserung der Gesichtsfelder. Veränderungen im Sinne von einem frühen Myödem veranlassten zur Verabreichung von Thyroxin. Im Januar 1953 trat erneut eine Visusverschlechterung auf. Zusätzlich Gesichtsfeldeinengung im Sinne von einer bitemporalen Hemianopsie. Eine zweite Bestrahlungstherapie wurde daraufhin durchgeführt. Erneute Einegnung des Temporalfeldes re. trat im Dezember 1954 auf. Im Februar 1955 wurde eine rechtsfrontale Kraniotomie durchgeführt und einteils zystischer von der Sella turcica ausgehender Tumor entfernt. Die Tumorkapsel haftete an die Leptomeninx des Chiasma opticum. Der Tumor wuchs an beiden Seiten des re. N. opticus. Postoperativ blieb die Pat. bis Februar 1960 symptomfrei. Sie wurde im Januar 1963 wiederaufgenommen. Das re. Auge war erblindet und am li. Auge trat eine Sehverschlechterung auf. Zeichen einer Hypothyreose traten hinzu. Eine zweite Operation (rechtsfrontale Kraniotomie) wurde im Januar 1963 durchgeführt. Ein Tumorrezidiv wurde entfernt. Die Dura des Diaphragma sellae war ausgedehnt und unter den re. N. Opticus komprimiert. Es bestanden Verwachsungen zwischen der Dura und dem li. N. opticus. Postoperativ verbesserte sich die Sehkraft bedeutend li., das zentrale Skotom verschwand und geringgradig rechts. In der folgenden Zeit traten Nausea, Rauhigkeitsgefühl am li. Gaumen hinten, Taubheitsgefühl im Versorgungsgebiet des li. N. maxillaris, Anorexie und Lethargie hinzu. Im Februar 1963 traten eine Lidptosis ein rechtsseitiger Strabismus externus und eine starre, reaktionslose Pupille auf. An der li. Gesichtshälfte entwickelten sich Parästhesien und Dysästhesien. Das Ventriculogramm zeigte eine Ausbuchtung des 3. VEntrikels von unten. Das rechtsseitige Karotisangiogramm war unauffällig.
Bei der 3. Operation wurde Tumorgewebe von der Cisterna chiasmatis entfernt.
Bei der Wiederaufnahme im März 1963 war die Pat. lethargisch. Es bestanden Lähmungen der Hirnnerven III, IV und VI rechts und Sensibilitätsstörungen im Versorgungsgebiet des li. N. trigeminus.
Die Pat. starb 12 Jahre nach dem Auftreten der ersten deutlichen Symptome.

Bei der Sektion wurden über dem re. Frontallappen subdural gelegene rotgelbes granuläres Gewebe und Blut festgestellt.
Die Sella turcica war erweitert und das Dorsum sellae von einer hämorrhagischen im Durchmesser 4 cm großen gelatinösen Masse destruiert. Sie fühlte die Sella turcica aus und erstreckte sich um die re. innere A. carotis und um beide N. optici. Das Tumorgewebe durchwuchs den Sellaboden und reichte durch die Keilbeinhöhle bis in das Munddach, wo es sichtbar war. Die Proc. clin. ant. und Post. waren zerstört. 2 cm von der Tumormasse entfernt traten drei bis zu 5 cm große Knoten auf, die in die Hirnsubstanz des re. Frontallappens invasiv wuchsen.

Mikroskopische Untersuchung

1. Präparat der 1. Operation

1.1. Histologie: Ähnlich der eines chromophoben Adenoms.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: Unter anderen Riesenzellen.
1.2.2. Zellform:
1.2.3. Zellkern: Große hyperchromatische Kerne. Multinukleäre Riesenzellen Keine Mitosen.
1.2.4. Zellplasma:
1.2.5. Färbeverhalten: Chromophob.

2. Präparat der 2. Operation

Dieses zeigte den gleichen Aufbau. Es traten Mitosen auf.

3. Präparat der 3. Operation

Bei diesem Präparat nahm der Zellpolymorphismus zu. Typische Zellen mit großen hyperchromatischen Kernen wurden beobachtet.

4. Sektionspräparat

4.1. Histologie: Gleicher Aufbau wie bei den o. g. Präparaten. In manchen Bezirken waren alveoläre Formationen zu erkennen. In den Meningen wuchsen die Zellen in Flächen und beinhalteten unterschiedlich viel Kollagen und Retikulinfasern. Kleine nekrotische Herde waren ebenso vorhanden.
Invasives Wachstum von irregulären Zellen in mukösen Drüsen, Skelettmuskelfasern und in die Hirnrinde.

Diagnose: Karzinom der Adenohypophyse.

Diagnose:

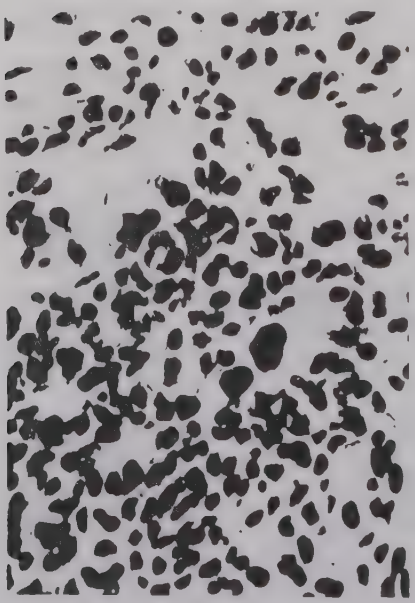
Histologisch ähnlich eines chromophoben Adenoms. Zytologisch anaplastisch. Invasives Wachstum, relativ langer Verlauf, keine endokrine Symptomatik, keine Metastasen.

Autoren: Maligne ist der Tumor aus drei Gründen:
- Histologischen Befunde waren überall ähnlich. Der einzige Unterschied war das Fehlen von Mitosen im 1. Präparat. Hyperchromatische atypische Kerne, gelegentlich vielkernige Zellen und Zytoplasma ohne Granula waren überall vorhanden.
- Invasion in die benachbarten Strukturen.
- Tumorwachstum ohne örtlichen Zusammenhang.

Es wird gegen einen karzinogenen Effekt der Bestrahlung argumentiert.

Abbildungen von Fall 35 (Solitaire und Jatlow / 1967)

"FIG. 1. Initial specimen showing pleomorphism, hyperchromatic nuclei, and multinucleated cells. H.& E., X 250."



"FIG. 2. Second surgical specimen with hyperchromatic giant cells. A mitotic figure is seen in the center of the figure. H. & E. X 250."

Abbildung von Fall 35 (Solitaire und Jatlow / 1967)

"FIG. 5. Irregular groups and sheets of tumor cells are seen invading skeletal muscle fibers. H. & E., X 250."

Fall 36 (Fall von Feiring) beschrieben von Ormos, J. und Mönus, B. Z. (1952)

Es handelt sich um eine 49-jährige Frau, die bereits in ihrem 20. Lebensjahr akromegale Symptome zeigte. Sie wurde damals röntgenbestrahlt, worauf die Vergrößerung der Akren nach vierjähriger Progredienz aufhörte. Abgesehen von einem einmaligen Auftreten der Menses seit Beginn der Krankheit war die amenorrhoisch. Die Pat. wurde im November aufgenommen. Sie bot Symptome die auf eine Erkrankung des Herzens, der Hypophyse und der Gelenke hinwies.Latente Hypertonie, Blutsenkungsgeschwindigkeit 80/137 mm. Sie verstarb im September 1950 unter den Zeichen einer Synkope. Klinische Diagnose: Akromegalie, Tumor hypophyseos. Partialer atrioventrikulärer Block, Adams, Stokes`sche-Syndrom.
Sektion: "Dem Türkensattel entsprechend findet sich eine sich 27x30 cm ausgedehnte, 15-20 mm tiefe rinnenartige Vertiefung, deren Rand und Grund von scharfen Knochensaum, z.T. aber von dünnen bräunlichgrauen Fettgewebe gebildet wird. Diese Höhlung kommuniziert mit dem Proc. infundibularis der III. Gehirnkammer und formte mit diesem zusammen ein mit Cerebrospinalflüssigkeit ausgefülltes cystisches Gebilde, von der Größe ungefähr einer kleinen Nuß. Das der Hypophyse entspechende Gebilde ist überhaupt nicht erkennbar".

Mikroskopische Untersuchung

1. Tmuorpräparat

1.1.	Histologie:	Lockeres zellreiches Gewebe.
1.2.	Zytologie:	
1.2.1.	Zellgröße:	Variabel
1.2.2.	Zellform:	Polymorphie, Polychromasie.
1.2.3.	Zellkern:	Große chromatinreiche Kerne. Mehrkernige Zellen.
1.2.4.	Zellplasma:	Keine Beschreibung.
1.2.5.	Färbeverhalten:	Azidophiles Protoplasma. Keine der eosinophilen Zellen der Hypophyse ähnlich ausgeprägte Granulafärbung. Keine chromophobe und basophile Zellen.

Diagnose: Malignes eosinophiles Hypohysenadenom.
Leberkarzinom.

Diskussion:

Histologisch undiff., Zytologisch anaplastisch, keine Invasion, anfangs Akromegalie, später Hypopituitarismus, langer Verlauf, keine Metastasen.

Die Autoren stellen ihre Diagnose aufgrund des histol. Bildes. Morphologisch bestand kein Zusammenhang zwischen dem Hypophysentumor und dem Leberkarzinom. Sie sahen allerdings einen Zusammenhang zwischen dem Wachstumshormonüberschuß und der Entstehung des Leberkrebses.
Jedoch muß meiner Meinung nach folgendes in Erwägung gezogen werden:

- Der Verlauf des Tumors war lang.
- Morphologische Erscheinung des Tumors, sowie Wachtumsverhalten und klinische Symptomatik wurden nicht ausreichend beschrieben.
- Fehlen von Metastasen.

Dies läßt den Rückschluß zu, daß der Tumor nicht maligne war.
Fasske (1958) betrachtet ebenfalls diesen Hy-Tumor als zunächst gutartiges und hormonell aktives Adenom, das sekundär entartet sei.

Fall 37 beschrieben bei King, B. (1951)

Es handelte sich um eine 70-jährige Frau, die 3 Mon. vor der Aufnahme fogende Symptome entwickelte: Gefühl der Verstopfung des Ohrkanals, Schmerzen im Versorgungsgebiet des N. maxillaris, später des N. ophthalmicus. 2 Monate nach dem Auftreten der Schmerzen trat Diplopie, etwas später Erblindung des re. Auges und Verlust des Geruchsinns an der re. Nasenseite auf.
Befund: Hypertonus. Aufgehobener Geruchsinn des re. Nasenlochs. Erblindung am re. Auge. Lidptosis re. Die re. Pupille reagierte weder auf Licht noch auf Akkomodation. Augenmuskelparese rechts. Herabsetzung der Berührungs- und Schmerzempfindlichkeit im Gebiet der Nerven V_1 und V_2 rechts. Atrophie der M. masseter und Mm temporales re.
Schädelröntgenaufnahme: Zerstörung der Proc. clin. post.: Undeutliche Abgrenzung der Sella; fast kompletter Verlust des Sellabodens. Zeichen einer Zerstörung der mittleren Schädelgrube re. In dem Sinus sphenoidalis und im re. Sinus ethnoidalis konnte eine weiche Gewebsmasse festgestellt werden.
Karotisangiographie rechts: Verlegung der A. cerebri media. Anhebung und Verlagerung der A. carotis interna nach hinten.

1. Operation: In der Chiasmagegend großer infiltrierender Tumor. Der Tumor wuchs in den Keilbeinflügel, wo er den Knochen über dem Foramen opticum arrodierte. Die Geschwulst wuchs sowohl intra- als auch extradural und ummauerte den re. N. opticus, der am Foramen opticum umgebogen wurde. Außerdem wuchs die Neoplasie in den Sinus cavernosus und verlegte das Lumen der Venen. Er wuchs in das Ganglion Gasseri invasiv, bes. in den I. und III. Ast.
Es wurden nur ein Teil des Tumors, sowie ein Teil des re. Ganglion Gasseri mit den ersten zwei Ästen entfernt.
Postoperativ wurde die Pat. stuporös. Daraufhin folgte eine Revision des Operationsgebietes, bei der eine Thrombose der re. A. cerebri media festgestellt wurde. Eine weitere Verschlechterung führte 7 Tage später zum Tode.
Sektion: Der Tumor wuchs nicht invasiv in das Gehirn.

Mikroskopische Untersuchung

1.Tumorgewebe

1.1. Histologie: Invasives Wachstum in Knochen, Schleimhäuten, Nerven und in die Adeventitia der A. carotis int. Keine bes. architektonische Anordnung.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: a) Entsprechend der Zellen der normalen Hypophyse.
b) Große Zellen.
1.2.2. Zellform: Große, dichte Kerne. Bei 1.2.1.b. 3-4 Kerne. Gelegentlich Mitosen.
1.2.4. Zellplasma: Reichlich vorhanden, Granulalos.
1.2.5. Färbeverhalten: Chromophob.

Die histologischen Merkmale waren nicht eindeutig maligne.

Diskussion:

Histologisch undifferenziert, chromophob. Zytologisch anaplastisch, wenig Mitosen, invasives Wachstum, fulminanter Verlauf bei ausgeprägter klinischer Symptomatik, keine endokrinologischen Symptome, keine Metastasen.

Der Autor betrachtet folgende Tatsache als ausschlaggebend für seine Diagnose:

- Invasives Wachstum des Tumors über die anatomischen Barrieren hinaus.
- Fehlen einer Kapsel.
- Histologisches Bild.
- Fulminanter Verlauf.

Er betont außerdem die Bedeutung des Gesichtsschmerz, verbunden mit röntgenologischen Sellaveränderungen, als Hinweis auf einen malignen Hypophysentumor.

Feiring et al (1953) sind von der morphologischen Bezeichnung des Tumors als maligne nicht überzeugt. Meiner Meinung nach ist die Kombination invasives Wachstum, ausgeprägte klinische Symptomatik mit fulminantem Verlauf und Inoperabilität des Tumors aus architektonischer Sicht ausreichend, um die Diagnose Karzinom der Hypophyse zu erstellen.

Fall 38 beschrieben nach Simkin, B. et al. (1962)

Bei der 55-jährigen Pat. traten die ersten Symptome, Hirsutismus, Müdigkeit, Schlaflosigkeit 4 Jahre vor der ersten Aufnahme im Jahre 1954 auf. Die damals durchgeführte Schädelröntgenaufnahme zeigte eine Selleerweiterung. Die laborchemischen Untersuchungen ergaben eine Erhöhung der Kortikoide. Die Diagnose Hy-Tumor mit Hyperkortizismus wurde gestellt und die Hypophyse röntgenbestrahlt.
Im Juli 1958 bot die Pat. das volle Bild des Cushing-Syndroms. Daraufhin wurde im August 1958 eine bilaterale Adrenalektomie durchgeführt. Es wurden die li. Nebenniere und ein Teil der re. entfernt. Sie zeigten histologisch keine deutlichen Zeichen einer Hyperplasie.
Bei der Wiederaufnahme im Oktober 1958 klagte sie über starke Rückenschmerzen und über gelegentlich auftretendes Doppelsehen. Eine Kompression des 4. sowie eine Kompressionsfraktur des 5. Lendenwirbels wurde rönt. diagnostiziert. Im November 1958 entwickelte sie eine Sepsis. Osteolytische und osteoblastische Veränderungen wurden im 2. und 3. Lendenwirbelkörper röntgenologisch beschrieben- Im April 1959 stellte man eine rechtsseitige Parese des VI. Hirnnerven und eine Lidptosis rechts fest. Die klinische Diagnose Hypophysentumor mit Cushing-Syndrom wurde gestellt und die Möglichkeit, daß es sich um einen malignen Hy-Tumor handelte, diskutiert. Eine Röntgentherapie erbrachte keine Besserung.

Im Gegenteil, es entwickelte sich eine vollständige Parese der Hirnnerven III, IV, VI re. und eine unvollständige des III. und VI Nerven li. Röntgenologisch stellte man eine tumorbedingte Destruktion der Sella fest. Bei der im Juli 1959 rechtsfrontalen Kraniotomie konstatierte man, daß weder die optischen Nerven, noch das Chiasma opticum von der Geschwulst komprimiert waren. Die Pat. starb intraoperativ an Herzstillstand.
Sektion: Deutliche Hyperplasie der restlichen Nebenniere rechts. In der Hypophysengegend wuchs der Tumor hinter der Sella turcica und seitlich über beide Sinus cavernosi. Der Hy-Stiel wurde von einem hämorrhagischen Knoten nach li. verdrängt. Der Tumor wuchs in das os sphenoidale und in den Sinus sphenoidalis hinein. Er wuchs außerdem in den Clivus invasiv und rief eine asymmetrische Ausbuchtung dessen und der medialen Seite der mittleren Schädelgrube hervor. Eine äußere Druckeinwirkung der Nervi optici, des Chiasma opticum, des II, IV.und VI. Hinrnerven konnten nicht festgestellt werden.

Mikroskopische Untersuchung

1. Tumorpräparat

1.1. Histologie: Strangförmig und flächenhaft angeordnete Zellen. Pseudorosettenbildung.Seltener Vorkommen papillärer Formationen.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: Variabel.
1.2.2. Zellform: Variabel.
1.2.3. Zellkern: Verschiedenartig. Riesenkerne. Bizare mitotische Kerne.
1.2.4. Zellplasma; Granulahaltig.
1.2.5. Färbeverhalten: Basophil. Selten eosinophile große Zellen.

Das Hypophysenrestgewebe des Vorderlappens zeigte in manchen basophilen Zellen hyaline Veränderungen.

Diagnose: Anaplastisches basophiles Karzinom.

Diskussion:

Histologisch basophil, Pseudorosettenform. Zytologisch anaplastisch. Invasives Wachstum, Cushing-Syndrom. Schneller Verlauf, keine Metastasen.
Der Autor stellt die Diagnose anaplastisches basophiles Karzinom aufgrund des histologischen Bildes.
Meiner Meinung nach ist der Tumor deshalb maligne, da er innerhalb von einer rel. kurzen Periode (5 Jh) mit ausgeprägten endokrinologischen Symptomen, die therapeutisch nicht angegangen werden konnten, zum Tode führten.

Hinzu traten ein invasives Wachstum und das anaplastische morphologische Bild des Tumorgewebes.

Fall 39 beschrieben bei Geroulanos, St. (1969)

Der 74-jährige Mann erkrankte 3/4 Jahr vor der Aufnahme an Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Hinzu traten folgenden Symptome: Gewichtsverlust von rund 10 kg, Schwindel und Obstipation.
Befund im April 1966: Schlechter AZ. Stark verminderter Visus, doppelseitige Gynäkomastie. Hodenatrophie, zunehmende Hypotonie. Stark erhöhte Blutsenkung, erniedrigtes Gesamteiweiß. Die Elektrolyte: Natrium, Calcium und Phosphat waren ebenfalls erniedrigt, sowie das Proteingebundene Jod.
Röntgenuntersuchung: Metastasenverdächtige Verdichtungen der 8. und 10. Brust-, mehrerer Halswirbelkörper und der 12. Rippe links.
Das i.v. Pyelogramm zeigte eine Verdrängung der Niere nach lateral und ventral. Die histologische Untersuchung der 12. Rippe li. ergab eine Metastase eines soliden Karzinoms. Die vorgenommene Laparotomie ergab keinen Anhalt für Metastasen.
Im Juli 1966 stellt man eine Visusverminderung fest. Das Schädelröntgenbild zeigte eine deutlich ausgeweitete Sella turcica, eine leichte Auflockerung der Proc. clinoid, ant. und einen Schwunde der Proc. clinoid, post. Der Pat. starb im August 1966 an seinem Pnahypopituitarismus.
Klinische Diagnose: Metastasierendes Karzinom bei unbekanntem Primärtumor. Verdacht auf Tumor im Bereich der Sella turcica, Verdacht auf Nebenniereninsuffizienz.
Sektion: Im Bereich der Sella turcica gut walnußgroßer Tumorknoten, der das normale Hypohysengewebe vollkommen ersetzte. Der Tumor war in der Mitte leicht sanduhrförmig eingeschnürt und lag zu 2/3 in der deutlich ausgeweiteten Sella, zu 1/3 wölbte er sich über dieselbe gegen das Schädelinnere vor. Die über dem Tumor straff gespannte Dura setzte diesen scharf gegen den nach oben verlagerten Hypothalamus ab. Die Proc. clinoid. post. waren zerstört, die Proc, clin. ant. klein und plump. Das Chiasma opticum umfaste auf beiden Seiten den Tumor und war deutlich nach ventral und kranial verdrängt. Die Karotiden waren seitlich ver-

lagert und dellten die Fasciculi optici von lateral her ein. Intrakranielle oder intraspinale Tumormetastasen waren nicht nachweisbar.
In der Leber konnten 9 bis kirschgroße Knoten gefunden werden. Im Bereich des 8. und 10. Thorakal- und des 1. - 4. Lendenwirbelkörpers befanden sich kirschgroße Tumorknoten. Eine haselnußgroße Metastase trat in der Mitte der 12. Rippe li. auf.

Mikroskopische Untersuchung

1. Tumorpräparat

1.1. Histologie: Im Zentrum des Tumors hämorrhagische Nekrosen. "Unregelmäßig geformte, starngartig miteinander zusammenhängende Trabekel, welche abschnittweise follikulär ausdifferenziert sind". Das Kapillarnetz grenzte ohne Zwischengewebe unmittelbar an die Tumorzellen." Die mäßig polymorphen Zellen sind in Zweier- oder Dreierkolonnen zusammengeschlossen und im Bereich der Follikel radiär um eine kleine Lichtung angeordnet.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: Variabel.
1.2.2. Zellform: Mäßige Polymorphie.
1.2.3. Zellkern: Pleomorpher, rund ovalärer Kern mit körnigem Chromatingerüst und einen meist großen prominenten und verformten Nucleolus.
1.2.4. Zellplasma: Keine Beschreibung.
1.2.5. Färbeverhalten: Chromophob.

2. Metastasen

2.1. Histologie: Gleiches Bild wie der Primärtumor. Zentral Hämorrhagien. Die trabekulären Formationen liegen vorwiegend an den Randparien, also and den Wachstumszonen. Die follikären Anteile liegen demzufolge mehr im Zentrum des Tumors.

2.2. Zytologie:
" Die Zellen gleichen denen des Primärtumors, doch sind zell- und Kernunruhe viel ausgeprägter. Mitosen sind häufiger. Das angrenzende Lebergewebe wird vorwiegend infiltrativ zerstört, seltener verdrängt.
In den Knochenmetastasen werden die Knochenbälkchen größtenteils unberührt gelassen und nur in Tumormitte osteolytisch zerstört."
Atrophie der endokrinen Organe.

Diagnose: Chromophobes Hypophysenkarzinom mit Leber- und Knochenmetastasen.

Diskussion:

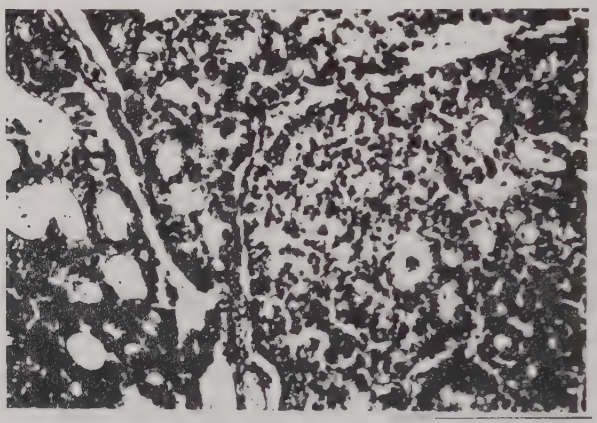
Histologisch teils trabekulär, teils follikulär, chromophob. Zytol.: anaplastische Zellen, invasives Wachstum, Panhypopituitarismus, rascher Verlauf, Leber- und Knochenmetastasen.

Für den Autor sind diejenigen Tumore der Hypophyse als Adenokarzinom oder solides Karzinom zu betrachten, die folgende Merkmale aufweisen:

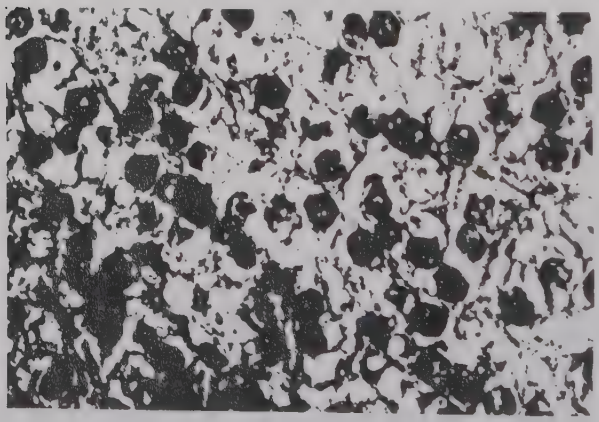
- Histologisch solide Stränge oder Schläuche, fibröses Stroma, starke Zell- und Kernpolymorphie und Mitosenreichtum.
- Stark detruktives Wachstum.
- Vorhandensein von Metastasen.

Als trabekuläre oder follikuläre Karzinome sollten diese Tumore bezeichnt werden, die mit ihrem spärlichen Stroma den Adenomen gleichen und deren Epithelien entsprechen ihrer endokrinen Abstammung den Kapillaren direkt aufsitzen. Letztere weisen eine geringere Anaplasie der Zellen auf. Sie sind mitosenärmer und weisen häufig wechselnd große Blutungen auf.

Abbildungen von Fall 39 (Geroulanos, St. /1969)

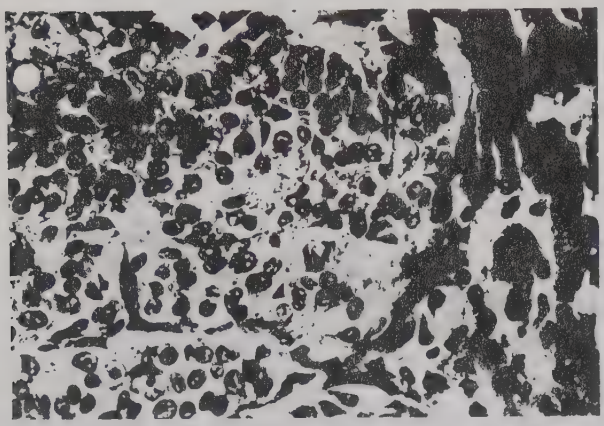


"Abb. 5. H. Albert, 74 jährig. Hypophysenkarzinom: Primärtumorübersicht mit trabekulären und teils follikulär ausdifferenzierten Abschnitten. Direkter Kontakt der Tumorzellen und Kapillaren. Färbung H.-E.,Vergr.100 mal. (SN 1467/66 Pathol. Institut Zürich)."



"Abb.6. H. Albert, 74 jährig. Hypophysenkarzinom: Primärtumor. Deutliche Kernpolymorphie der großen, hyperchromen Kerne. Körniges Chromatingerüst mit großen Nucleolen. Färbung H.-E., Vergr. 400 mal. (SN 1467/66 Pathol. Institut Zürich)."

Abbildung von Fall 39 (Geroulanos, St./ 1969)



"Abb.7. H. Albert,74 jährig. Hypophysenkarzinom: Lebermetastase. Rechts Lebergewebe, links Karzinommetastase. Färbung H.-E. Vergr. 275 mal. (SN 1467/66 Pathol. Institut Zürich)."

Fall 40 beschrieben bei Fleischer, A. S. et al. (1972)

Ein 43-jähriger Mann bekam zum ersten Mal 1963 generalisierte Kopfschmerzen und Doppelsehen. Er wurde daraufhin mit Cobalt bestrahlt und war für drei Jahre symptomlos. Subossipitale Kopfschmerzen, Doppelsehen und Gefühlsstörungen an der re. Gesichtshälfte traten wieder auf. Er bekam eine Substitutionstherapie aufgrund des aufgetretenen Panhypopituitarismus.
Im Januar 1970 wurde folgender Befund erhoben: Hautblässe, Hodenatrophie, Parese des re. N. occulomotorius und der Nervi abducens bds. Hypolgesie im Versorgungsgebiet des re. N. trigeminus, Cornealreflex re. erloschen.
Schädelröntgen: Arrosion des Sellabodens und eines Großteils der Basis des Os sphenoidale. Befall des Bodens der mittleren Schädelgrube und Arrosion der Felsenbeinspitze.
1. Operation: Transsphenoidale Hypophysektomie. Postoperativ entwickelte sich eine Fazialisparese re. ein kompletter Ausfall des Gleichgewichts und Gehörorgans re., sowie eine komplette Anästhesie im Versorgungsgebiet des re. N. trigeminus.
Das Angiogramm zeigte eine Gefäßinjektion in der Höhe des befallenen Clivus, eine Verlagerung der A. carotis interna nach vorne und eine Verlagerung der li. A. basilaris nach li. und nach hinten.
2. Operation: Im März 1970 rechts subtemporale Kraniotomie: Entdeckung einer subtentorialen zystischen Läsion. Postoperativ bekam der Pat. eine komplette linksseitige Hemiplegie und war zunehmend stuporös.
3. Operation (März 1970): Wiedereröffnung der Operationswunde und Entfernung eines epduralen Hämatioms, sowie Durchführung einer entlastenden rechts temporalen Lobektomie. Das postoperativ durchgeführte Luftenzephalogramm zeigte ein in den re. Kleinhirnbrückenwinkel wachsende Tumormasse, die den IV. Ventrikel nach links verlagerte. Ein Verschluß der re. A. carotis interna konnte angiographisch festgestellt werden.
4. Operation (April 1970): Rechts suboccipitale Kraniotomie: Entfernung einer zystischen Läsion aus dem re. Kleinhirnwinkel.
Der Pat. starb an multiplen postoperativen Komplikationen 7 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome.
Sektion: Harter scharf umschriebender globulärer Tumor mit Projektion in den Hypothalamus, den dritten Ventrikel und in den re. Kleinhirnbrückenwinkel. Eine zweite von der ersten separat ebenso umschrieben Tumormasse, ohne Kapsel, wuchs in fast der ganzen Hälfte der Brücke und verlagerte den 4. Ventrikel nach li. dorsal. Isolierte Tumorknoten (Durchmesser 5 mm) wurden in dem re. Sinus cavernosus beschrieben.

Mikroskopische Untersuchung

Morphologisch sahen beide Tumorteile gleich aus.

1.1. Histologie: In Flächen und Strängen verteilte polygonale Zellen mit zentral liegenden Kernen und feinem fibrovaskulären Stroma. Beide Tumoren zeigten invasive Tendenzen z.B. in das Parenchym der Pons.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: Keine große Variationen.
1.2.2. Zellform: Weitgehend uniform.
1.2.3. Zellkern: Rund, oval, geringgradige Kernpolymorphie. Keine Mitosen.
1.2.4. Zellplasma:
1.2.5. Färbeverhalten: Amphophiles Zytoplasma.

Diagnose: Primäres Hypophysenkarzinom mit Metastasen in den Hirnstamm.

Diskussion:

Hist-logisch undiff. Zytologisch, uniform, keine Mitosen, invasives Wachstum, kurzer Verlauf, Panhypopituitarismur, intrakranielle Metastasen.

Die Autoren glauben, daß die Malignität eines Hy-Tumors primär von seinem Verhalten abhängt. Diesen Fall halten die Autoren für den zweiten beschriebenen Fall (Newton 1962 der erste), bei dem eine Invasion des Hirnstammes vorliegt.
Histologisch biete der Tumor keine ausgeprägten Zeichen der Malignität. Er ähnelt einem chromophoben Adenom.
Als wichtiges Malignitätskriterium kann das invasive Wachstum in das Gehirngewebe betrachtet werden.
Der klinische Verlauf, sowie das Vorhandensein von Hirnstammetastasen sprechen ebenfalls für die von den Autoren gestellte Diagnose.

Fall 41 beschrieben bei D'Abrera, V. ST. E, et al. (1973)

Eine 24-jährige Frau litt an Visusverlust. Gewichtszunahme, irregulärer Menstruation und Polydipsie 18 Monate vor der Aufnahme im März 1966. Im Februar 1966 wurde sie amenorrhoisch und bemerkte eine Veränderung der Stimme. Außerdem berichtete sie über periphere Visusstörungen. Befund: Fettleibigkeit, Neigung zu Schweißbildung, tiefe Stimme.
Das Luftenzephalogramm zeigte einen Defekt an dem vorderen Ende des 3. Ventrikels.
1. Operation (März 1966): Kraniotomie mit Teilentfernung des Tumors. Ein großer, gefäßreicher Tumor umwuchs den re. N. opticus, erstreckte sich in die untere Fläche der Frontallappen, in beide Tractus olphactor-i und in das Gehirn zwischen beiden Seiten der Mittellinie. Postoperativ wurde die Pat. röntgenbestrahlt. Im Juli 1967 traten eine weitere Änderung ihrer Stimme und ein linksseitiger in die li. Schulter ausstrahlender Halsschmerz auf. Sie bekam Doppelsehen auf Grund einer Parese des M. rectus externus li.
Schädelröntgen: Deutlich erweiterte Sella und Unterbrechung der Proc. cl. ant. Der vordere und lateral Rand des li. Foramen jugulare waren unscharf begrenzt.
Dort ließ sich angiographisch ein Fühlungsdefekt der V. jugularis erkennen im Sinne einer kompletten Verlegung des Gefäßes. Ein Glomus jugulare Tumor wurde diagnostiziert und die Parese des VI. sowie der Befall des VIII. Hirnnervens auf eine intrakranielle Ausdehnung des Tumors zurückgeführt. Der Pat. wurde daraufhin eine Röntgenbestrahlung verabreicht. Im Januar 1968 stellte man ein unbewegliches li. Stimmband, linksseitigen Hörverlust und spontanen Nystagmus nach rechts fest.
Im April 1970 wurde ein Lymphknoten unterhalb des li. Ohres entfernt und histologisch untersucht. Er zeigte einen ähnlichen Aufbau mit dem des Hy-Tumors, der 1966 entfernt wurde.
In der darauffolgenden Zeit bekam die Pat. Nausea und Hydrozephalus. Ein Spitz-Holter Drainage wurde zur Entlastung durchgeführt. Die Pat. entwickelte eine komplette linksseitige Parese des IV. und VI. Hirnnerven und starb im November 1970 im Koma.
Sektion: Ausgeprägte muskuline Behaarung. In der Hypophysengegen breite sich eine weiche rot-graue 4x3 cm große Tumormasse über die freien Kanten des Tentoriums in den li. Kleinhirnlappen aus. Sie drängte sich zwischen dem brachium pontis und der Gegend der Olive der Medulla oblongata. Die gleiche Masse breitete sich bis zum Felsenbein und zum li. Mastoid aus. An der Dura haftende Tumorfragmente wurden in den medialen Abschnitten der vorderen Schädelgrube beschwieben.
Der Sellaboden und die Basis des Os sphenoidale waren von Tumorzellen und 0,5 -1 cm großen Knoten infiltrativ befallen. Auffallend war, daß die Caroticalis im Gegensatz zur Spongiosa des Knochens frei von Tumorzellen war. Die Dura mater wurde von den Tumor-

massen durchbrochen, die den li. N. abducens zerstörten. Invasives Wachstum wurde ebenso in dem li. Sinus petrosus inferior und dem Anfang der li. Vena jugularis beschrieben. Im Bereich der Pons, der Medulla oblongata und des Kleinhirns, wuchs der Tumor nur in die Pia mater und die Arachnoidea hinein. Lymphknotenmetastasen traten in der linken Unterkieferpartie auf.

Mikroskopische Untersuchung

1. Operationspräparat

1.1. Histologie: In irregulären Flächen angeordete dichtgepackte Zellen, deren Areale durch dünne kollagenen Strängen voneinander getrennt wurden. Gelegentlich Auftreten palisadenförmiger Anordnung der Zellen um die Kapillare, sowie perivaskuläre lymphozytäre Infiltration.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: Einheitliche Größe.
1.2.2. Zellform: Polygonal.
1.2.3. Zellkern: Chromatinreiche intensiv gefärbte Kerne mit prominenenten Nucleoli. Mitosen in großer Zahl vorhanden.
1.2.4. Zellplasma: Manche Zellen beinhalteten feine Granula, andere wiesen keine Granula auf.
1.2.5. Färbeverhalten: Chromophob.

Diagnose: Chromophobes Hypophysenkarzinom.

2. Sektionspräparate

2.1. Histologie: Keine bes. Architektur. Dichtgepackte Zellen.

2.2. Zytologie:
2.2.1. Zellgröße: Einheitliche Größe.
2.2.2. Zellform: Polygonal.
2.2.3. Zellkern: Deutliche Kerngrenzen, klar definiertes Chromatin, prominente Nucleolen. Vorkommen vieler pyknotischer Formen und Mitosen.
2.2.4. Zellplasma: Geringgradige Granulierung.
2.2.5. Färbeverhalten: Chromophob.

Das gleiche histologische Bild zeigten die Metastasen.

Diagnose: Chromophobes Hy-Karzinom mit intrakraniellen und Lymphknotenmetastasen.

Diskussion:

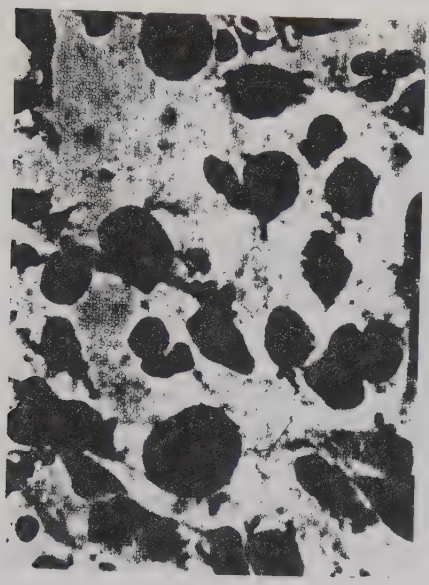
Histologisch undiff., chromophob. Zytolog. anaplastisch, mitosenreich, invasives Wachstum, schneller Verlauf,

Amenorrhoe, intra- und extrakranielle Metastasen.

Die Autoren argumentieren folgendermaßen für die Malignität des Tumors:
- Zytologische Malignitätszeichen
- Ausgedehntes Wachstum in der Hirnbasis und Hirnnervenbefall
- Infiltratives Wachstum in die Pia mater und Arachnoidea des Kleinhirns.
- Lymphogene Ausbreitung in die zervikalen Lymphknoten links.
- Ein primärer Tumor in anderen Organen konnte ausgeschlossen werden.

Der Fall erfüllt die Kriterien der Malignität = Kurzer klinischer Verlauf 4 Jahre und 8 monate nach Auftreten der ersten Symptome, invasives Wachstum mit Einbruch des Tumors in das Venensystem. Morphologisch ist der Tumor aufgrund des Strukturverlustes, der zellulären Anaplasie udn des Mitosenreichtums ebenfalls als maligne zu betrachten. Das Vorhandensein von intra- und extrakraniellen Metastasen läßt keinen Zweifel an der malignen Natur des Tumors zu.

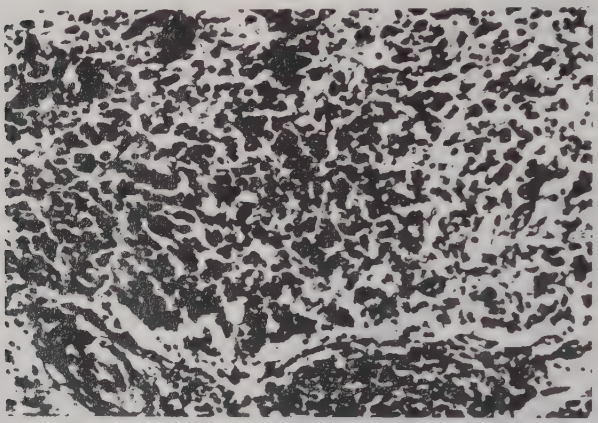
Abbildungen von Fall 41 (D'Abrera, V. ST. E. et al./1973)



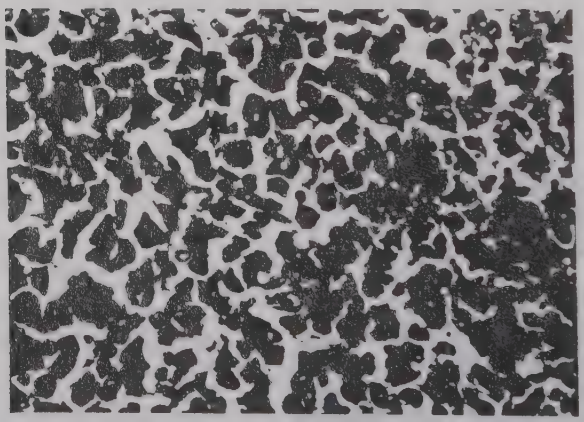
"FIG.2- Squash preparation to show mitoses. Haematoxylin and eosin (HE) X 800."

"Fig. 3 . Paraffin section of pituitary neoplasm. HE X 200"

Abbildungen von Fall 41 (D'Abrera, V. ST. E. et al./1973)



"Fig. 4. Lymph-node with metastasis. Acid fuchsin-aniline blue X 200."



"Fig. 9. Metastasis over basissphenoid bone HE X200."

Fall 42 beschrieben bei Ogilvy, M. und Jakubowski, J. (1973)

Ein 54-jähriger Mann klagte bei der Aufnahme im März 67 über seit ein paar Monaten bestehende Kopfschmerzen, Erbrechen und Visusverschlechterung.
Befund: Visusverminderung bes. links, dort Ausfall des nasalen und Einschränkung des temporalen Gesichtsfeldes. Ein Hy-Tumor mit suprasellärer Ausdehnung wurde röntgenologisch festgestellt. Bei der rechtsfrontalen Kraniotomie wurde ein Tumor intrakapsulär entfernt. Er dehnte sich über der Sella turcica und komprimierte die N. optici. Röntgenbestrahlung und Substitutionstherapie wurde postoperativ verabreicht. Im August 1971 wurde er aufgrund rechtsseitger Hemiparese, Konfusion und motorischer Aphasie aufgenommen. In der Zerebrospinalflüssigkeit fand man Tumorzellgruppen. Eine parietal parasagittale Tumormasse wurde angiographisch vermutet und szintigraphisch dargestellt. Die daraufhin durchgeführte temporo-parietale Kraniotomie fand den Tumor mit der inneren Fläche der parietalen Dura mater und der Falx verwachsen. Der Tumor war von großen Corticalvenen umgeben. Der Tumor wuchs weder in den Sinus sagittalis, noch in das Gehirn invasiv und konnte ganz entfernt werden. Er war 22 g schwer und 4,5x5,0x1,5 cm groß und wurde für ein Meningeom gehalten. Postoperativ wurde der Pat. röntgenbestrahlt.

Mikroskopische Untersuchung

Morphologisch zeigten sowohl das 1. Operationspräparat, als auch das 2. das Bild eines chromophoben Adenoms. Der zweite Tumor wies eine größere Wachstumsaktivität und Zellpolymorphie auf.

Fall 43 beschrieben bei Ogilvy und Jakubowski (1973)

Eine 49-jährige, seit 9 Jahren akromegale Frau wurde im Oktober 1968 aufgrund von Visusverschlechterung und heftigen Kopfschmerzen aufgenommen. Sie bekam bereits 1964 eine Röntgenbestrahlung.
Befund: Akromegalie. Visusverminderung bes. linksseitig. Linkstemporaler Gesichtsfelddefekt.
Schädelröntgen: Erweiterung und Zerstörung der Sella, frontale Hyperostose.
Pneumoenzephalogramm: Supraselläre Tumorausdehnung in die Vorderwnd und in den Boden des 3. Ventrikels.
Rechts-frontale Kraniotomie: Eine 1x7x4 mm große Tumormasse, die mit dem Tractus olfactorius verwachsen war, wurde hinter dem re. Frontallappen entdeckt. Die hauptsächliche Tumormasse lag supraselläre zwischen den N. optici und wies keine Kapsel auf. Es wurde soviel wie möglich Tumorgewebe entfernt. Der Zustand der Pat.

besserte sich postoperativ. Sie bekam eine Substitutionstherapie. 5 Monate später beklagte sich die Pat. über Nausea, Erbrechen und Visusverschlechterung links. Außerdem klagte sie über Schmerzen im Versorgungsgebiet des V. Hirnnerven re. Man stellte dem Primärtumor ähnliche Zelle im Liquor cerebrospinalis fest. Die Bestrahlungstherapie erbrachte keine Besserung und die Pat. starb im Januar 1971.
Sektion: Ausbreitung des Tumors aus der Sella turcica in beide Sinus cavernosi. Durchbruch des Sellabodens mit Tumorausbreitung in die Keilbeinhöhle und des Nasopharynx. Weitere Ausbreitung nach rechts vom Sinus cavernosus in das re. Gangloin Gasseri und von dort entlang der Trigeminalwurzel mit einer 5 cm im Durchmesser großen Masse in den Kleinhirnbrückenwinkel. Verlagerung des Hirnstamms nach li. Das li. Gangloin Gasseri und die Äste des N. Trigeminus wurden ebenso vom Tumor befallen: Tumorknoten kleiner als 1 cm im Durchmesser wurden in der Dura mater der mittleren und hinteren Schädelgrube bds. gefunden. Diese Knoten befanden sich im örtlichen Zusammenhang mit der Tumormasse. Zwei von der Tumormasse unabhängige Knoten traten im Subarachnoidalraum beider Temporallappen auf.

Mikroskopische Untersuchung

1. Operationspräparat

1.1. Histologie: Vorwiegend eosinophiler Typ eines Adenoms, der Gruppen von chromophoben Zellen beinhaltete. Tumorzelleninfiltration des Tractus olfactorius .

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: Variabel. Viele Riesenzellen.
1.2.2. Zellform: Polymorphie.
1.2.3. Zellkern: Keine Mitosen.
1.2.4. Zellplasma: Granulahaltig.
1.2.5. Färbeverhalten: Oberwiegend eosinophil., weniger chromophobe Zellen.

2. Sektionspräparat

2.1. Histologie: Destruktion der Nervenfasern des N. trigeminus. An ihrer Stelle Tumorzellen. Ähnlicher Aufbau mit dem Operationspräparat. Verstärkte Polymorphie und Anaplasie.

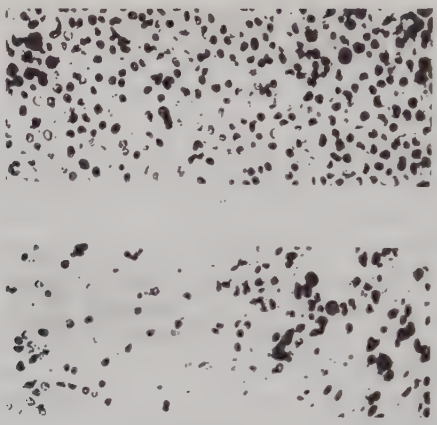
Fall 42: Histologisch benigne. Zytolog. geringgradige Anaplasie. Invasives Wachstum. Keine endokrinen Symptome. Tumorzellen im Liquor. Intrakranielle Metastasen.

Fall 43: Histologisch undiff. Mischtypadenom. Zyt. geringgradige Anaplasie, invasives Wachstum, Akromegalie, Verlauf, ausgeprägte intrakranielle Ausdehnung. Tumorzellen im Liquor. intrakranielle Metastasen.

Bei Fall 42 ist es meiner Meinung nach nicht sicher ob die Tumorzellenaussaat nicht durch die Operation ausgelöst worden ist. Das Wachstum des bei der 2. Operation entfernten Tumors war vom ersten Tumor unabhängig und wies auf die biologische Malignität hin. Der klinische Verlauf und das benigne histologische Bild lassen an der Malignität des Tumors zweifeln.

Beim Fall 42 bestand ca. 12 Jahre vor dem Tod eine Akromegalie, die auf das Vorhandensein eines dementsprechend langjährigen Tumors hinwies. Tumorzellen im Liquor wurden ebenso postoperativ festgestellt, eine Tatsache, die eine Tumorverschleppung durch die Operation nicht ausschließt. Diese Theorie versuchen Ricoy et al. (1974) anhand einer histologisch benignen Adenoms mit subarachnoidalen Absiedlungen zu belegen. Es ist außerdem nicht klar in welchem Zeitraum die Ausbreitung des Tumors erfolgte. Morphologisch ähnelt der Tumor mehr einem gutartigem Hy-Adenom. Aus diesen Überlegungen kann der Fall nicht als eindeutig maligne betrachtet werden. Nichtsdestoweniger ist dieser Tumor aus der Sicht des Neurochirurgen inoperabel.

Abbildung von Fall 42 (Ogilvy, M. und Jakubowski, J./ 1973)



"FIG. 4. Case 2.(a) Original pituitary adenoma, showing diffuse arrangement of well-defined polygonal cells containing acidophilic cytoplasmic granules (demonstrable by (PAS/Orange G staining method). Nuclear pleomorphism with binucleate and multinucleate giant cells. Nuclei mainly vesicular, lent some show atypical clumping of chromatin. H and E, X 400. (b) Superficial infiltration of olfactory tract by secondary deposit from acidophil adenoma. H and E, X 400."

Fall 44 beschrieben bei Scott, T. V. et al. (1974)

Bei einer 65-jährigen Frau wurde im April 1969 zum ersten Mal ein Visusverlust am li. Auge festgestellt. Röntgenuntersuchung der Sella: Hyperostose des tuberculum sellae. Ein Meningeom des Tuberculum sellae wurde daraufhin vermutet.
Linksseitiges Karotisangiogramm: Anhebung der A. cerebri ant. bds. an ihren Anfangsabschnitte. Verlagerung der A. carotis interna nach lateral. Pneunoenzephalographisch wurde eine supraselläre Masse beschrieben. Laborchemisch stellte man einen Panhypopituitarismus fest.
Eine rechts-frontale Kraniotomie wurde im März durchgeführt. Der Tumor breitete sich zwischen den N. Optici aus. Ein kleiner Tumoranteil wuchs über dem re. N. opticus. Es konnte eine 1x2 cm große Tumormasse, die mit dem hinteren Clinoid verwachsen war bis auf manche Kapselanteile entfernt werden. Eine Parese des li. N. oculomotorius, sowie eine milde Schwäche der Re. Gesichtshälte stellten sich potoperativ ein. In den folgenden Tagen entwickelte sich eine gesteigert ADH-sekretion. Die Pat. entwickelt hohe Temperaturen und starb 1 Jahr nach dem Auftreten der ersten Symptome an Lungenembolie.
Sektion: Der Hypophysentumor dehnte sich in die Vorderwand der Hy-Grube um den li. N. opticus und in den Sinus cavernosus aus. Das Perineurium der Hiernnerven des Sinus cavernosus war von Tumorzellen befallen. Destruktiv wuchsen die Tumorzellen auch in die Vorderwand der Hypophysengrube hinein.

Mikroskopische Untersuchung

1. Tumorpräparat

1.1. Histologie: Undifferenzierte Zellanordnung. Verlust des bindegewebigen Stromas.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: - -
1.2.2. Zellform: Polymorphie.
1.2.3. Zellkern: Pyknotische Kerne. Zahlreiche Mitosen.
1.2.4. Zellplasma: Vacuolen- und Granulahaltig.
1.2.5. Färbeverhalten: Chromophob.

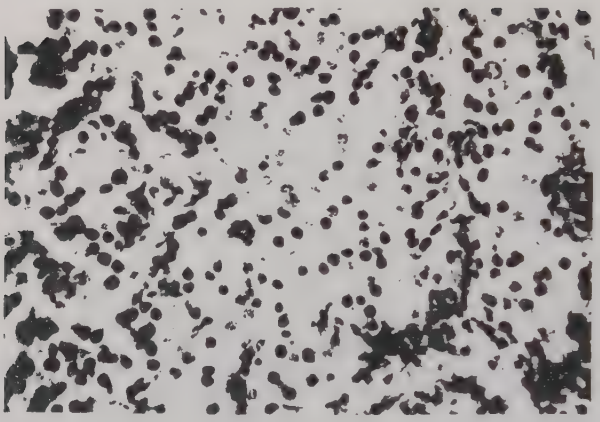
Diagnose: Malignes Hypophysenadenom.

Diskussion:

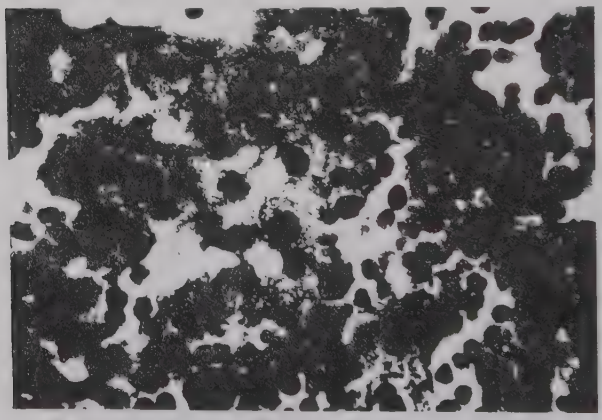
Histol. undiff., chromophob. Zytolog. anaplastisch, invasives Wachstum, fulminanter Verlauf, Hypopituitarismus, ADH-Hypersekretion. Keine Metastasen.

Die Autoren basieren ihre Diagnose auf das maligne morphologische Erscheinungsbild des Tumors, da die

Abbildungen von Fall 44 (Scott, T. V. et al. / 1974)



"FIG. 5. Malignant chromophobe adenoma of hypophysis. Sinusoidal pattern of pleomorphic, plump cells with many containing vacuoles (hematoxylin-eosin, original magnification X 10)."



" FIG. 6.- Cellular detail of Fig.1. Mitotic figure is present in center of field. Nuclei are hyperchromatic and pleomorphic. Cell cytoplasm contains vacuoles and fine, nonspecific granules (hematoxylin-eosin, original magnification X 45)."

klinischen und röntgenologischen Symptome keine tumorspezifischen Werte haben.

Für die Malignität des Tumors sprechen

- das histologische und zytologische Bild
- der schnelle Verlauf
- das invasive Wachstum.

Fall 45 beschrieben bei Queiro, L. et al.(1974)

Ein 48-jährige Frau beklagte sich bei der Aufnahme im Oktober 1968 über seit 2 Jahren bestehende rechtsfrontale Kopfschmerzen. Diese Kopfschmerzen traten anfallsweise auf und wurden von Erbrechen, Polydipsie, Polyurie und Visusverschlechterung re. begleitet. Nach der Geburt eines normalen Kindes ca. 5 Monate vor der Aufnahme bemerkte sie eine zunehmende Ermüdbarkeit und Gewichtszunahme, begleitet von einer Schwellung des Gesichts und des Abdomens. Die Laktation und die Menses kamen zum Stillstand. Sie bekam außerdem Rückenschmerzen.
Befund: Vushing-Syndrom. Geringgradiger Defekt am unteren Gesichtsfeld des re. Auges. Auf dem gleichen Auge verlangsamte direkte und konsuelle Reaktion auf Licht.
Schädelröntgen: Keine Sellaerweiterung. Destruktion des re. Proc. clin. post. und geringgradige Zerstürung des Dorus sellae.
Im November 1968 wurde eine beidseitige Adrenalektomie durchgeführt. Postoperativ entwickelte sich eine nicht zu beherrschende Hypotonie und die Pat. starb im Schock einen Tag später.
Sektion: Beide Nebennieren waren nicht hyperplastisch. In der rechten Sellagegend zerstörte eine Tumormasse das Tuberculum sellar, den mittleren und hinteren Proc. clin. post., das Dorsum sellae und die Dura mater. Der Tumor breitete sich nicht in den Schädelraum aus, wuchs aber infiltrativ in die Gefäß- und Nervenstrukturen dre re. Sinus cavernosus. Er breitete sich

2,2 cm lateral der Hy-Grube und wuchs in die Dura mater des re. kleinen Keilbeinflügels invasiv. Der re. HVL wurde vom Tumor durchsetzt. Der HHL konnte makroskopisch nicht identifiziert werden. Zwei im Durchmesser 6 cm und 1 cm große Lebermetastasen wurden im re. Leberlappen beschrieben.

Mikroskopische Untersuchung

Infiltratives Wachstum in die Adventitia der A. carotis interna, in die Hirnnerven des re. Sinus cavernosus und in das re. Ganglion Gasseri.

1. Tumorpräparat

1.1. Histologie: Die Tumorzellen waren in soliden Massen verschiedener Größe mit spärlichen fibrovaskulärem Stroma angeordnet.

1.2. Zytologie:
1.2.1. Zellgröße: Mittelgroß.
1.2.2. Zellform: Uniform, polygonal.
1.2.3. Zellkern: Unauffällige Kernpolymorphie. Große runde blasse Kerne mit zerstreutem Chromatin und einem bis mehreren Nucleolen. Hyperchromatische Kerne wurden nicht beobachtet. Bei wenigen Zellen 2 und mehrere Kerne. Gelegentlich Auftreten von Mitosen.
1.2.4. Zellplasma: Reichlich vorhanden. Keine sekretorische Granula.
1.2.5. Färbeverhalten: Chromophob.

In der restlichen Adenohypophyse befanden sich basophile Zellen mit hyalinenen Veränderungen nach Crooke. Die Lebermetastasen zeigten das gleiche morphologische Bild.

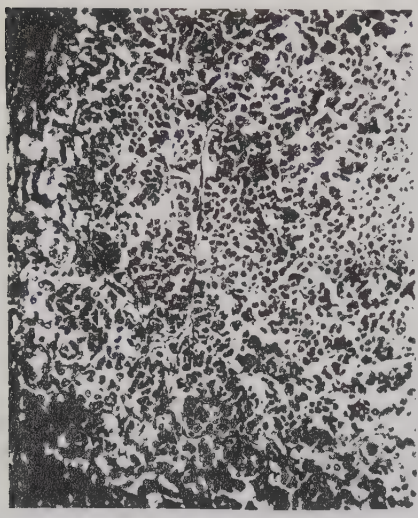
Diagnose: Hypophysenkarzinom mit Lebermetastasen und Cushing-Syndrom.

Diskussion:

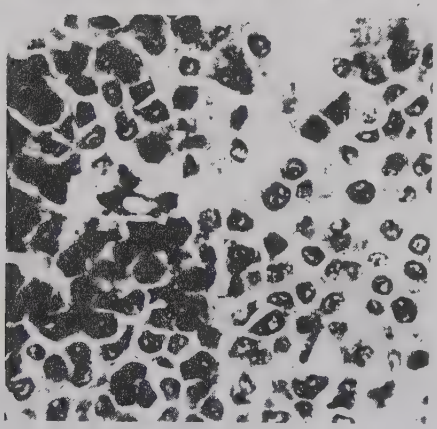
Histolog. undiff., chromophob. Zyt. keine Anaplasie invasives Wachstum, Cushing-Syndrom, Amenorrhoe. Laktationsstop, schneller Verlauf, Lebermetastasen.

Der Fall erfüllt die Kriterien der Malignität.

Abbildungen von Fall 45 (Queiroz, L. et al./ 1974)



"Fig. 6.-Liver metastasis of the pituitary carcinoma (hematoxylin-eosin, X 100)."



"Fig. 7.- Same as Fig. 6., showing similar appearance of tumor cells to those of primitive pituitary tumor (Fig. 4). Note some cells with nuclear pyknosis (hematoxylin-eosin,X 250)."

F. ZUSAMMENFASSUNG:

Von den 45 beschriebenen Fällen werden im folgenden nur 23 für die Analyse hinzugezogen. Die anderen 22 Fälle wurden nicht berücksichtigt, da sie keine Metastasen aufwiesen und/oder der Primärtumor nicht eindeutig als Hypophysentumor identifiziert werden konnte.

Überblick der Fälle

Autor(en)	Jahr	Geschlecht	Alter (Jahre)	Funktionssyndrom	Metastasen	Metastasentyp
Cagnetto,G.	1904	m	35	Akromegalie	Subarachnoidalraum, Rückenmark	S
Gilmour,M.P.	1932	w	55	inaktiv	Leber,Niere,Harnblase, Uterus,Vagina,Lymphknoten	H,L
Cohen,H. und Dible,J.H.	1936	w	50	Cushing	Leber	H
Köhlmeier,W.	1944	m	46	inaktiv	Leber	H
Forbes,W.	1947	w	43	Cushing	Leber	H
Feiring,E.H. et al.	1953	w	32	Cushing	Vordere Schädelgrube	S
Sheldon,W.H. et al.	1954	w	25	Cushing	Leber	H
Moberg,A.	1959	m	75	inaktiv	Herz	H
Salassa,R.M. et al.	1959	m	42	Nelson	Rückenmark,Leber	S,H
Graf,C.J.	1962	w	7 1/2	inaktiv	Frontallappen,Lunge, Leber	S,H
Braun,W.	1962	m	49	inaktiv	Dura	S
Scholz,D.A. et al.	1962	m	69	Nelson	Lymphknoten	L
Newton,T.H. et al.	1962	w	27	Akromegalie, Galaktorrhoe	Gyrus hippocambalis	S
Epstein,J.A. et al.	1963	m	29	inaktiv	Rückenmark	S
Madonik,M.J. et al.	1963	m	75	inaktiv	Fossa interpedunkularis, Medulla oblongata	S
Braun,W. und Tzonos,T.	1965	w	23	inaktiv	Frontalhirn	S
Solitaire,G.B.u.Jatlow,P.	1967	w	54	inaktiv	Frontalhirn	S
Geroulanos,St.	1969	m	74	inaktiv	Leber,Knochen	H
Fleischer,A.S. et al.	1972	m	43	inaktiv	Hirnstamm	S
D`Abrera,V.St.E. et al.	1973	w	24	inaktiv	Lymphknoten, Subarachnoidalraum	L,S
Ogilvy,M.u.Jakubowski,J.	1973	m	54	inaktiv	Dira,Falx	S
		w	49	Akromegalie	Subarachnoidalraum	S
Queiroz,L. et al.	1974	w	48	Cushing	Leber	H

1. Geschlechtsverteilung der 23 Fälle: 11 Männer, 12 Frauen. Das Auftreten des Krankheitsbildes ist nicht geschlechtsspezifisch.

2. Altersverteilung

Altersgruppen	Anzahl der Fälle	Prozentual
0-20	1	= 4,3%
20-30	5	= 21,7%
30-50	9	= 39,1%
über 50	8	= 34,8%

Gemäß dieser Tabelle ergibt sich ein gehäuftes Auftreten der Tumore zwischen 30-50 Jahren.

3. Geschlechtsverteilung nach endokrinen Syndromen

Endokrines Syndrom	Männer	Frauen
Akromegalie	1	2
Cushing		5
Nelson	2	

Auffällig ist, daß in diesem Diagramm das Cushing-Syndrom nur bei Frauen und das Nelson-Syndrom nur bei Männer zu beobachten ist.

4. Versuch einer zytologischen Gliederung der Befunde

Eine Gliederung der Befunde nach den zytologisch dominierenden Zellformen konnte nicht erstellt werden, da jeder Autor bei der Beschreibung der Zellen verschiedene Kriterien ansetzte und deshalb eine präzise Komparation nicht möglich war.

Morphologisch weisen die Zellen der metastasierenden

Hypophysentumoren eine stärkere Anaplasie auf, als diejenigen der durchschnittlichen Hypophysenadenome. (Feiring et al. 1953, Salassa et al. 1959, Graf 1962, Epstein et al. 1963, Braun und Tzonos 1965, Solitaire und Jatlow 1967, Geroulanos 1969, D'Abrera 1973, Ogilvy und Jakubowski 1973)
Die Fälle von Madonik (1963), Forbes (1947) und Scholz et al. (1962) zeigten im Gegensatz dazu ein morphologisch regulär strukturiertes Bild.
Uniforme Zellstruktur wurde bei den Fällen von Newton et al. (1962), Fleischer et al. (1972), D'Abrera et al. (1973) und Queiroz et al. (1974) beschrieben. Dabei waren die Zellen bei Newton et al. (1962), D'Abrera et al. (1973) und Queiroz et al. (1974) polygonal und wiesen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Polymorphie der Kerne auf. Fleischer et al. (1972) beschrieb rund-ovale Zellen mit geringgradiger Kernpolymorphie.
Kleinzellige Tumoren beschrieben Scholz et al. (1962), Newton et al. (1962) und Madonik et al. (1963) folgendermaßen:

Autor(en)	Zellform	Zellkern	Zellplasma	Färbeverhalten
Scholz et al. 1962	polygonal, kuboidal od. säulenförmig	rund od. oval leichter Pleomorphismus kleine Nucleoli Mitosen: spärlich	Granulaarm	chromophob
Newton et al. 1962	polygonal	rund, Größe und Chromatingehalt variabel Mitosen: spärlich	Vakuolen	chromophob
Madonik et al. 1963	nicht beschrieben	rund od. oval mit feinem Chromatinnetz, keine Nucleoli Mitosen: spärlich	Granulaarm	chromophob

Bei den meisten Tumoren waren im Zytoplasma keine Granula beschrieben. Granulahaltig waren die Tumoren von Cagnetto (1904), Cohen und Dible (1936), Sheldon et al. (1954), Salassa et al.(1959), Graf (1962), D`Abrera et al. (1973), Ogilvy und Jakubowski (1973).

5. Histologische Typen

Die Mehrzahl der Tumore bot ein histologisch undiffernziertes Bild. Das Bild eines chromophoben Adenoms war bei den Fällen von Braun (1962), Epstein et al.(1963), Madonik et al. (1963), Solitaire und Jatlow (1967) und Ogilvy und Jakubowski (1973) anzutreffen. Ogilvy und Jakubowski (1973) führten noch einen malignen Hypophysentumor mit dem Bild eines Mischtypadenoms auf.
Eine teils papilläre, teils sinusoidale Architektur beschrieben Cohen und Dible (1936), eine alveoläre Tumorzellformation Cagnetto (1904) und eine trabekuläre und follikuläre Struktur Geroulanos (1969).
Es war nicht möglich histologische Typen mit weniger oder mehr differenzierten Zellen einer Sorte aus dem untersuchten Material herauszufiltern.

6. Gewebsbild der Metastasen

Histologisch entsprach die Mehrzahl der Metastasen dem Bild des Primärtumors. Im Fall von Köhlmeier (1944) zeigten die Metastasen eine ausgeprägtere alveoläre Architektur als der Primärtumor.
Im Fall Forbes (1947) ließen sich die Zellen der Lebermetastasen eosinophil anfärben, obwohl der Primärtumor überwiegend chromophob war.
Eine stärkere Anaplasie wiesen die Lebermetastasen im Fall Cohen und Dible (1936) und die Leber- und Knochenmetastasen im Fall Geroulanos (1969) gegenüber dem jeweiligen Primärtumor auf.

7. Metastasenausbreitung über den Lymphweg

Autor(en)		Ort der Metastase
Gilmour	1932	Lymphknoten, paraaortal
Scholz et al.	1962	Lymphknoten, Hals
D`Abrera et al.	1973	Lympfknoten, Hals

8. Metastasenausbreitung über den Liquorweg

Autore(en)		Ort der Metastase
Cagnetto	1904	Subarachnoidalraum, Rückenmark
Feiring et al.	1953	Vordere Schädelgrube
Salassa et al.	1959	Rückenmark
Graf	1962	Frontallappen
Braun	1962	Dura
Newton et al.	1962	Gyrus hippocampalis
Epstein et al.	1963	Rückenmark
Madonik et al.	1963	Fossa interpeduncularis, Medulla oblongata
Braun und Tzonos	1965	Frontalhirn
Fleischer et al.	1972	Hirnstamm
Solitaire und Jatlow	1967	Frontalhirn
D`Abrera et al.	1973	Subarachnoidalraum
Ogilvy und Jakubowski	1973	Dura, Falx Subarachnoidalraum

9. Hämatogene Metastasenausbreitung

Autor(en)		Ort der Metastase
Gilmour	1932	Leber, Niere, Harnblase, Uterus, Vagina
Cohen und Dible	1936	Leber
Köhlmeier	1944	Leber
Forbes	1947	Leber
Sheldon et. al.	1954	Leber
Moberg	1959	Herz
Salassa et. al.	1959	Leber
Graf	1962	Leber, Lunge
Geroulanos	1969	Leber, Knochen
Queiroz et. al.	1974	Leber

Es ist auffällig, daß die Mehrzahl der hämatogenen Metastasen ist der Leber anzutreffen ist.
Gleichzeitiges Auftreten von hämatogenen und lymphogenen Metastasen beschrieb Gilmour (1932).
Metastasen, die hämatogen und über den Liquorweg entstanden sind wurden bei Salassa et. al. (1959) und Graf (1962) aufgeführt.
DÄbrera et. al. (1973) stellte in seinem Fall lymphogene Metastasen und Metastasen über den Liquorweg fest.

10. Metastasenmodus bei Tumoren mit endokrinem Syndrom

A. Fälle mit Cushing-Syndrom

Autor(en)		Metastasen	Metastasentyp
Cohen und Dible	1936	Leber	H
Forbes	1947	Leber	H
Feiring et. al.	1953	Vordere Schädelgrube	S
Sheldon et. al.	1954	Leber	H
Queiroz et. al.	1974	Leber	H

B. Fälle mit Akromegalie

Autor(en)		Metastasen	Metastasentyp
Cagnetto	1904	Subarachnoidalraum, Rückenmark	S
Newton et al.	1962	Gyrus hippocampalis	S
Ogilvy und Jakubowski	1973	Subarachnoidalraum	S

Bei der Akromegalie sind die Metastasen nur über den Liquorweg erfolgt.

C. Fälle mit Nelson-Syndrom

Autor(en)		Metastasen	Metastasentyp
Salassa et al.	1959	Rückenmark, Leber	S,H
Scholz et al.	1962	Lymphknoten	L

11. Korrelation zwischen invasivem Wachtum, Hirnnervenbefall und Chiasma-Syndrom

Autor(en)		Invasives Wachstum	Hirnnerven-befall	Chiasma-Syndrom
Cagnetto	1904	+	II	-
Gilmour	1932	+	II,III	-
Cohen u. Dible	1936	-	II	
Köhlmeier	1944	+	II,V	+
Forbes	1947	+		-
Feiring et al.	1953	+		+
Sheldon et al.	1954	+	II	-
Moberg	1959	-		-
Salassa et al.	1959	-		+
Graf	1962	+		+
Braun	1962	-	VI	+
Scholz et al.	1962	+	II,III	+
Newton et al.	1962	+	II	+
Epstein et al.	1963			+
Madonik et al.	1963	+		-
Braun u. Tzonos	1965	-		-
Solitaire u.Jatlow	1967	+	II,III,V,VI	+
Geroulanos	1969	+	II	-
Fleischer et al.	1972	+	III,V,VI,VII	-
D'Abrera et al.	1973	+	IV,VI,VIII	+
Ogilvy u.Jakubowski	1973	+		+
		+	V	+
Queiroz et al.	1974	+		-

Auf Grund des seltenen Auftretens der malignen Tumoren des Hypophysenvorderlappens ist es nicht möglich, allgemeingültige Aussagen zu machen.
In der Arbeit konnten lediglich Tendenzen festgestellt werden:

1. Bei der Altersverteilung (Tabelle 2) ergibt sich ein gehäuftes Auftreten der Tumoren zwischen 30-50 Jahren.
2. Bei der Geschlechtsverteilung nach endokrinen Syndromen (Tabelle 3) fällt auf, daß das Cushing-Syndrom nur bei Frauen und das Nelson-Syndrom nur bei Männern zu beobachten ist.
3. Es ist auffällig, daß die Mehrzahl der hämatogenen Metastasen in der Leber anzutreffen ist.
4. Bei den Tumoren mit Cushing-Syndrom traten in vier von den fünf Fällen Lebermetastasen auf. (Tabelle 10 A).
5. Bei den metastasierenden Tumoren mit Akromegalie sind die Metastasen nur über den Liquorweg erfolgt. (Tabelle 10 B).

Die malignen Tumoren der Adenohypophyse sind teils hormonproduktiv wirksam, sind in ihrer Prognose nur zu bestimmen nach dem klinischen Syndrom, dem Situs der Operation und der Histologie.
Eine weitere Aufgliederung nach zytologischen oder histologischen Kriterien ergibt sich zur Zeit nicht.
Die eindeutig malignen Adenohypophysentumoren mit Metastasierung stellen jeweils für sich genommen Unikate dar.

LITERATURVERZEICHNIS

Adams, C.W.M., K.V. Swettenham :
The histochemical identification of two types of basophil cells in the normal human adenohypophysis. J.Path.Bact.75,95(1958)

Bailey, O.T. and E.C. Cutler :
Malignant adenomas of the chromophobe cells of the pituitary body.
Arch.Path. 29, 368-399 (1940)

Bailey, P. and H.Cushing :
The microscopical strukture of adenomas in akromegalic dyspituitarism (fugitive acromegaly).
Am. J. Path. 4 , 545-565 (1928)

Brauchli, H. :
Beiträge zur pathologischen Anatomie der Hypophyse.
Frankf. Z. Path. 31, 459 (1925)

Braun, W. :
Ein Hypophysenadenom mit postoperativen intrakranialen Metastasen.
Zbl. Neurochir.22, 302-307 (1962)

Braun, W. und T. Tzonos :
Über ein ungewöhnlich rasch wachsendes Hypophysencarcinom mit intracerebralen Metastasen.
Acta Neurochir. 12, 615-624 (1965)

Brucher, J.M., D. Soffer, W. Wechsler :
Feinstruktur eines polymorphen Hypophysenadenoms.
Path. Europ. 5, 442-453 (1970)

Budde, M. :
Zur Kenntnis der bösartigen Hypophysengeschwülste und hypophysären Kachexie.
Frankf. Z. Path. 25, 16-34 (1921)

Cagnetto, G. :
Zur Frage der anatomischen Beziehung zwischen Akromegalie und Hypophysistumor.
Virch. Arch. 176, 115-168 (1904)

Cairns, H. and D.S.Russell:
Intracranial and spinal metastases in gliomas of the brain.
Brain, 54, 377-420 (1931)

Cohen, H. and J.H. Dible:
Pituitary basophilism associated with a basophil carcinoma of the anterior lobe of the pituitary gland.
Brain, 59, 395-406 (1936)

Costello, R.T. :
Subclinoidal adenoma of the pituitary gland.
Amer. J. Path. 12, 205-216 (1936)

Cushing, H. :
The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism).
Bull. Johns Hopk. Hosp. 50, 137-195 (1932)

D'Abrera, V.St.E., W.J. Burke, K.F. Bleasel and L. Bader :

Carcinoma of the pituitary gland.
J. Path., 109, 335-343 (1973)

Dostojewsky:

Zit. n. Oberdisse und Tönnis (1953)

Dott, N.M. and P. Bailey :

A consideration of the hypophysial adenomata.
Brit. J. Surg. 13, 314-366 (1925)

Epstein, J.A., B.S. Epstein, L. Molho, H.M. Zimmermann :

Carcinoma of the pituitary gland with metastases to the spinal cord and roots of the cauda equina.
J. Neurosurg. 21, 846-853 (1963)

Erdheim, J. :

Pathologie der Hypophysengeschwülste.
Erg. allg. Path. u. path. Anat. 21, 482-561 (1926)

Everson, T.C. and W.H. Cole :

Spontaneous regression of cancer.
Philadelphia and London (1966)

Ewing, T. :

Neoplastic diseases.

Philadelphia and London, p.45 and p.70. (1940)

Fahr, Th. :

Beiträge zur Pathologie der Hypophyse.
Dtsch. med. Wschr. 1918 I, 206

Fasske, E. :

Über einen primär malignen Hypophysentumor bei einem Säugling.
Zbl. allg. Path. 98, 281-286 (1958)

Feiring, E.H., L.M. Davidoff and H.M. Zimmermann :

Primary carcinoma of the pituitary.
J. Neuropath. exp. Neurol. 12, 205-223 (1953)

Fleischer, A.S., T. Reagan, J. Ransohoff :

Primary carcinoma of the pituitary with metastasis to the brainstem.
J. Neurosurg. 36, 781-784, (1972)

Flesch : Zit. n. Oberdisse u. Tönnis (1953)

Forbes, W. :

Carcinoma of the pituitary gland with metastases to the liver in a case of Cushing's syndrome.
J. Path. Bact. 59, 137-144 (1947)

Fraenkel, A., E. Stadelmann und C. Benda :

Klinische und anatomische Beiträge zur Lehre von der Akromegalie.
Dtsch. med. Wschr. 27, 513-517, 536-537, 564-566 (1901)

Frauchinger, R. :

Zur Frage der Spontanheilung von Carcinomen: Kritische Zusammenstellung.
Z. Krebsforschung, 29, 516 (1929)

Gaylord, H.R. and G.H.A. Clowes:

On spontaneous cure of cancer.
Surg. Gyn. Obst. 2, 633 (1906)

Geroulanos, S. :

Chromophobes Hypophysenkarzinom mit Leber- und Knochenmetastasen.
Schweiz. med. Wschr. 99, 1817-1824 (1969)

Gilmour, M.D. :

Carcinoma of the pituitary gland with abdominal metastases.
J. of Path. 35, 265-269 (1932)

Graf, C.J., E.E. Blindermann, K.L. Terplan :

Pituitary carcinoma in a child with distand metastases.
J. Neurosurg. 19, 254-259 (1962)

Grant, F.C. :

The surgical treatment of pituitary adenomas.
J. Am. Med. Ass. 113, 1279-1282 (1939)

Guiot, G., J. Bouche et A. Oproiu :

Les indications de l'abord trans-sphenoidal des adenomes hypophysaires.
Presse méd. 75, 1563-1568 (1967)

Gullota, F., H.Klein :

La microscopia elettronica nella diagnostica tumorale. Neoplasia atipica della regione ipofisaria identificata con l'ultramicroscopio ("carcinoma" dell'ipofisi).
Pathologica , 65, 353-355 (1973)

Halmi, N.S. :

Two types of basophiles in the anterior pituitary of the rat and their respective cytophysiological significance.
Endocrinology., 47, 289 (1950)

Haugen, H.N. and A.C. Löken :

Carcinoma of the hypophysis associated with Cushing's syndrome and Addisonian pigmentation.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 20, 173-179 (1960)

Henderson, W.R. :

The pituitary adenomata. A follow-up study of the surgical results in 338 cases. (Dr. H. Cushing's series).
Brit. J. Surg. 26, 809-921 (1939)

Herlant, M. :

Corrélations hypophysogénitales chez la femelle de la chauve-souris, Myotis myotis (Borkhausen).
Arch. Biol. (Paris) 67 , 89 (1956)

Herzog, E., C. Bamberger et G. Guiot :

Aspects neuroradiologiques des adenomes hypophysaires.
Ann. Radiol. 13, 765-783 (1970)

Jänisch/Günthert/Schreiber :

Pathologie der Tumoren des Zentralnervensystems.
Gustav-Fischer-Verlag. (Jena), 284-285 (1976)

Jefferson, G. :

Extrasellar extensions of pituitary adenomas.
Proc. Roy. Soc. Med. 33, 433-458 (1940)

Kernohan, J.W. and G.P. Sayre :

Tumors of the pituitary gland and infundibulum.
Atlas of tumor pathology. Fascicle 36.
Washington: Armed Forces Institute of Pathology (1956)

King, A.B. :

The diagnosis of carcinoma of the pituitary gland.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 89, 339-353 (1951)

Köhlmeier, W. :

Zur Kenntnis der metastasierenden Hypophysengeschwülste.
Virch. Arch. 312, 26-34 (1944)

Kontchakova, N. :

Metastasen von Tumoren der Hypophyse, ihre pathologische Anatomie und ihre Klinik.
Sovet. Psichonevr. 12, 109-112 (1936) ; Ref. Zbl. Neur. 86, 572 (1937)

Kraus, J.E. :

-Die Beziehung der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren.
Beitr. path. Anat. 58, 159-210 (1914)

-Die Hypophyse. In : Handbuch der speziellen pathol. Anatomie und Histologie, Bd. VIII, hrsg. von Henke, F. und O. Lubarsch, Berlin 1926

-Neoplastik diseases of the human hypophysis.
Arch. Path. 39, 343-349 (1945)

Kroll, F.W. :

Über atypische Fälle von Hypophysenadenome.
Münch. med. Wschr. 150-154 (1952)

Landolt, A.M. :

-Ultrastructure of human sella tumors.
Acta Neurochir.
Suplementum 22, 94-103 Wien-New York 1975

-Funktionelle Histopathologie der Hypophysengeschwülste.
Klin. Mbl. Augenheilk. 170, 303-313 (1977)

-Praktische Bedeutung neuer Erkenntnisse über Struktur und Funktion von Hypophysenadenomen.
Schweiz. med. Wschr. 108, 1521-1535 (1978)

Madonick, M.J., L.J. Rubinstein, M.R. Dacso and H. Ribner :

Chromophobe adenoma of the pituitary gland with subarachnoid metastases.
Neurology.13, 836-840 (1963)

Martins, A.N., G.J. Hayes and L.G. Kempe:

Invasiv pituitary adenomas.
J. Neurosurg. 22, 268-276 (1965)

Mc Lean, A.J. :

Pituitary tumors. In: Handbuch der Neurologie Bd.14 hrsg. von Bumke,O. und O. Foerster, Berlin 1936

Moberg, A.:

A case of pituitary chromophobe adenoma with metastases in the heart.
Acta path. mikrobiol. Scand. 45, 243-249 (1959)

Müller, W. :

Ein Beitrag zum Ausbreitungsweg der Hypophysenadenome.
Virch. Arch. 293, 253-256 (1934)

Newton, T.H., J. Burhenne and A.J. Palubinskas:

Primary carcinoma of the pituitary.
Am. J. Radiol. Radium Ther. Nucl. Med. 87, 110-120 (1962)

Nicola, G. :

Trans-sphenoidal surgery for pituitary adenomas with extrasellar extension.
Progress. neurol. Surg. vol 6, 142-199 Basel 1975

Nurnberger, J.I. and S.R. Korey :

Pituitary chromophobe adenomas.
New York 1953

Oberdisse, K. und W. Tönnis :

Pathophysiologie, Klinik und Behandlung der Hypophysenadenome.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N.F.4,975-1057 (1953)

Ogilvy, K.M. und J. Jakubowski :

Intracranial dissemination of pituitary adenomas.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 36, 199-205 (1973)

Ormos, J. und B.Z. Monus :

Malignes eosinophiles Hypophysenadenom und primärer Leberkrebs.
Schweiz. Zschr. allg. Path. 15, 39-45 (1952)

Orthner, H.:

Pathologische Anatomie und Physiologie der hypophysär-hypothalamischen Krankheiten.In: Hdb. d. Spez. Path. Anat. u. Histol. Bd 13,5.Teil, 839 Springer-Verlag 1955

Pearse, A.G.E. and S.Van Noorden :

The functional cytology of the human adenohypophysis. Canad. med. Ass. J. 88, 462 (1963)

Queiroz, L. de S., N.O. Facure, J.J. Facure, N.P. Medesto, L.J. de Faria :

Pituitary carcinoma with liver metastases and Cushing's syndrom.
Arch. of Path. 99, 32-34 (1975)

Ricoy, J., R. Carrillo, J. Garcia and G. Bravo :

Dissemination of pituitary adenomas.
Acta Neurochir. 31, 123-130 (1974)

Rohdenburg, G.L. :

Fluctuations in the groth energy of malignant tumors in man, with special reference to spontaneous recession.
J. Cancer Res. 3, 193 (1918)

Roth, R. :

Beitrag zur Kasuistik der Hypophysentumoren.
Beitr. path. Anät. 67, 309-328 (1920)

Russel, D.S.:

In pathology, edited by W.A.D. Anderson.
202 St. Luis 1961

Russfield, A.B. :

The endocrine glands after bilateral adrenalectomy compared with those in spontaneous adrenal insufficiency.
Cancer(Philad.) 8, 523 (1955)

Saeger, W. :

-Das Cushing-Syndrom. Pathophysiologie und Morphologie.
Med. Wschr. 3, 99-108 (1977)

-Pathologie des Nervensystems II In: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 13 von Doer/Seifert/Uehlinger.
89-192 , Springer-Verlag 1983

Salassa, R.M., T.P. Kearns, J.W. Kernohan, R.G. Sprague and C.S. McCarthy:

Pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome.
J. clin. Endocrinol. Metab. 19, 1523-1539 (1959)

Scholz, D.A., C.F. Gastineau and E.G. Harrison :

Cushing's syndrome with malignant chromophobe tumor of the pituitary and extracranial metastasis.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 37, 31-42 (1962)

Scott, T.V., N.J. Schatz and K.F. Lee :

Malignant pituitary adenoma.
Arch. Ophthalmol. 91, 123-125 (1974)

Sheldon, W.H., A. Golden and P.K. Bondy :

Cushing's syndrome produced by a pituitary basophil carcinoma with hepatic metastases.
Am. J. Med. 17, 134-142 (1954)

Siebenmann, R.E. et al. :

Morphologie der endokrinen Regulationsstörungen. In: Hdb. d. allg. Path. hrsg. von Altmann, H.-W. et al. Bd. 8, 257-258 Berlin, Heidelberg, New York 1971

Simkin, B., J.F. Panish, W.S. Palmer et al. :

Cushing's syndrome associated with a basophil carcinoma of the pituitary.
Ann. Intern. Med. 56, 459-503 (1962)

Smithers , D.W. :

Clin. Radiol. 13, 132 (1962)

Smoler, F. :

Zur Operation der Hypophysentumoren auf nasalem Wege.
Wien. klin. Wschr. 1488-1489 (1909)

Solitaire, G.B. and P. Jatlow :

Adenohypophysial carcinoma.
J. of Neurosurg. 26, 624-632 (1967)

Strauss, O. :

Z. Krebsforsch. 24, 367 (1927)

Susman, W. :

Adenomata of the pituitary with spezial reference to basophilism of Cushing.
Brit. J. Surg. 22, 539-544 (1935)

Tönnis, W., K. Oberdisse und E. Weber:

Bericht über 264 operierte Hypophysenadenome.
Acta Neurochir. (Wien) 3, 113-130 (1953)

Vasiliu, T.:

Durch ein Hypophysenadenom hervorgerufene multiple Knochenmetastasen.
Virchows Arch. 276, 141-147 (1930)

Vosskühler, P. :

Weitere Beiträge zur Ausbreitung der Hypophysenadenome.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 169, 444-451 (1940)

Weinberger, L.M., F.H. Adler and F.C. Grant :

Primary pituitary adenoma and the syndrome of the cavernosus sinus.
Arch. Opthal. 24, 1197-1235 (1940)

White, J.C. and S. Warren :

Unusual size and extension of a pituitary adenoma. Case report of a chromophobe tumor with unusually extensive compression of the base of the brain, and rewiew of the literature on the pathways of extension of these tumours.
J. Neurosurg. 2, 126-139 (1945)

Wise, B.L., H.A. Brown, H.C. Naffziger et al.:

Pituitary adenomas, carcinomas and craniopharingiomas.
Surg. Gynecol. Obstet. 101, 185-193 (1955)

Willis, R.A. :

-The spread of tumours in the human body.
p.83. London 1952

-Pathology of tumours, fourth Edition,p.642,p.1-26, 1967

Younghusband, O.Z., G. Horrax, L.M. Hurxthal, H.F. Hare and J.L. Poppen :
Chromophobe pituitary tumors. I. Diagnosis.
J. clin. Endocr. 12, 611-630 (1952)

Zülch, K.J. :

-Die Hirngeschwülste. 131-135 Leipzig 1951

-Pathologische Anatomie der raumbeengenden intrakrankellen Prozesse.
In: Hdb. d. Neurochir. 3.Bd.,hrsg. von Olivecrona,H. und W. Tönnis, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956

-Klassifikation und morphologisches Bild der Hirntumoren und ihre Bedeutung für die klinische Diagnose.
Regensb. Jb. ärztl. Fortb. 6,243-255 (1958)

-Atlas of Gross Neurosurgical Pathology.
147-148, Springer-Verlag 1975

LEBENSLAUF

Als Sohn des Pavlos-Johannes Tsantilas und seiner Frau Argyroula wurde ich, Dimitrios Tsantilas am 01.01.1956 in Thessaloniki geboren.

Von 1961 bis 1967 Besuch der Volksschule in Thessaloniki.
Von 1967 bis 1973 Besuch des griechischen Gymnasiums in Thessaloniki mit dem Abschlußzeugnis von 02.07.1973

Von 1974 bis 1975 Besuch des Studienkollegs in München.
Abschluß am 14.07.1975
Anschließend im Wintersemester 75/76 Beginn des Studiums der Humanmedizin in München.
Ärztliche Vorprüfung im August 1977
1. Teil der Ärztlichen Prüfung im August 1978
2. Teil der Ärztlichen Prüfung im August 1980

Praktisches Jahr in der Orthopädischen Poliklinik in München, Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Ingolstadt, Chirurgischen und Neurochirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing.

3. Teil der Ärztlichen Prüfung am 13.10.1981 (schriftlich) und am 28.10.1981 (mündlich) in München.

Erteilung der Approbation als Arzt am 06.11.1981

Seit dem 01.03.1982 als Chirurgischer Assistenzarzt im Stiftungskrankenhaus Nördlingen tätig.